

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ



ТОМ XV

№2-2013

Создан для монотерапии полимикробных
и резистентных инфекций

Грамположительные
Грамотрицательные
Атипичные
Анаэробы
Резистентные грамположительные
Резистентные грамотрицательные

Спектр активности Тигацила:¹⁻³

- БЛРС-продуценты*
- MRSA**
- VRE***
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Краткая информация по применению препарата ТИГАЦИЛ

МНН: тигециклин
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Антибиотик тигециклин принадлежит к классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Ингибирует трансляцию белка у бактерий за счёт связывания с 30S-субъединицей рибосомы и блокирования проникновения молекул аминоацил-тРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи. Считается, что тигециклин обладает бактериостатическими свойствами.

Бактерицидное действие тигециклина отмечено в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*.

Тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение. Кроме того, активность тигециклина не подавляется ни действием бета-лактамаз (включая бета-лактамазы расширенного спектра), ни модификацией чувствительных к антибиотку участков бактериальной оболочки, ни путём активного выведения антибиотика из бактериальной клетки или модификацией мишени воздействия (например, гиразы/топоизомеразы). Таким образом, тигециклин обладает широким спектром антибактериальной активности. Однако у тигециклина отсутствует защита против механизма резистентности микроорганизмов в виде активного выведения из клетки, кодируемого хромосомами *Proteae* и *Pseudomonas aeruginosa* (система оттока MexXY-OprM). Между тигециклином и большинством классов антибиотиков не существует перекрёстной устойчивости.

Фармакокинетика

Менее 20% тигециклина подвергается метаболизму. Он не является ни конкурентным ингибитором, ни необратимым ингибитором цитохрома P450. Отмечено, что 59% назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизменённого тигециклина поступает в жёлчь), а 33% выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, за исключением инфекций при синдроме диабетической стопы.
- Осложнённые интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничная пневмония.

*БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, **MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк, ***VRE – ванкомицин-резистентный энтерококк

Ссылки

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тигацил, одобренная Росздравнадзором 13.10.2009 г. 2. И.В.Андреева и другие, Тигециклин – перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2010 том 12, №2. 3. G.L. French A Review of Tigecycline. Journal of Chemotherapy. Vol. 20 - Suppl. n 1 (3-11) - 2008.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2013. Том XV. № 2

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYH ORGANOV

ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
OF TRANSPLANTOLOGISTS
"RUSSIAN TRANSPLANTOLOGICAL SOCIETY"

2013. Vol. XV. № 2

Scientific and Practical Journal Est. 1999
Reg. № 018616

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

EDITORIAL BOARD

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

BOARD OF CONSULTANTS

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

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

ISSN 1995-1191

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

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

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (2 экземпляра, через 2 интервала, Times New Roman), а также в виде идентичного файла на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл в формате Word). Автор должен проверить электронную версию направленных материалов на вирусы и закрепить факт проверки сопроводительным письмом с подписью или на диске.

Статья должна иметь направление учреждения и в случае публикации исследований на экспериментальных животных – разрешение Этического комитета.

Схема построения статьи

Титульная страница на русском и английском языках включает:

- заглавие статьи;
- фамилию и инициалы автора(ов);
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел и др.), указание ученой степени, звания, инициалов и фамилии руководителя подразделения, название учреждения(ий), из которого вышла работа, с указанием ученой степени, звания, инициалов и фамилии руководителя;
- сведения об авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы;
- для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием адреса (с почтовым индексом), телефона, факса, e-mail;
- подписи всех авторов.

ПРИМЕРЫ

Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт

Корнилов М.Н.¹, Гвоздик В.В.², Лотов А.Н.³, Мойсюк Я.Г.^{1,4}

¹ Отделение трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им.

ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Эндоскопическое отделение (зав. – к. м. н. В.В. Гвоздик)

ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация

³ Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцк) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация

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

Сведения об авторах

Корнилов Максим Николаевич – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация.

Гвоздик Владимир Витальевич – к. м. н., зав. эндоскопическим отделением ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация.

Лотов Алексей Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцк) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация.

Мойсюк Ян Геннадьевич – д. м. н., проф., зав. отделением трансплантации печени и почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация; проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Корнилов Максим Николаевич

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (495) 190 35 62

E-mail: livertranspl@mail.ru

Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary structure management after liver transplantation: first experience

Kornilov M.N.¹, Gvozdk V.V.², Lotov A.N.³, Moysyuk Y.G.^{1,4}

¹ Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Endoscopy division (Head – cand. of med. sci. V.V. Gvozdk) Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya) Moscow, Russian Federation

³ Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation

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

Information about the authors

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

Gvozdk Vladimir Vitalevich – cand. of med. sci., Head of Endoscopy division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya), Moscow, Russian Federation.

Lotov Alexey Nikolaevich – doct. of med. sci., Leading research fellow, Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation.

Moysyuk Yan Gennadievich – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), professor of Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Kornilov Maxim Nikolaevich

Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1. Tel. 8 (495)190 35 62

E-mail: livertranspl@mail.ru

Оригинальная статья включает следующие разделы:

- Введение.
- Материал и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение.
- Список литературы.

Обзорная статья должна содержать анализ литературы, критически осмысленный автором, с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Ссылки на работы других авторов обозначаются порядковой цифрой в квадратных скобках и **в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте.**

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

К статье должен быть приложен **реферат** на русском и английском языках (200–250 слов). В реферате следует представить наиболее существенные фактические данные проведенных исследований, обработанные статистическими методами.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p < \dots$, специфичность, соответственно, ...% и ...%, $p > \dots$ ».

Материал (**в реферате**) должен быть рубрифицирован на следующие разделы: **цель, материал и методы, результаты, заключение.**

В конце реферата должны быть приведены **ключевые слова** на русском и английском языках.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры.

ПРИМЕРЫ

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка эффективности применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве средства предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложной пересадке сердца.

Материалы и методы. 17 реципиентам (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте 16–66 ($40,1 \pm 4,2$) лет выполнена двухэтапная трансплантация сердца с использованием периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения. Во всех случаях использовали канюляцию открытым хирургическим способом из бедренного доступа. Для забора венозной крови использовали венозную канюлю (21–25 Fr), для возврата крови – артериальную канюлю (15–19 Fr), для селективной перфузии нижней конечности использовали отдельную артериальную канюлю или однопросветный сосудистый катетер размером 8 или 10 F.

Результаты. Продолжительность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) перед трансплантацией сердца составила 81 ± 17 ч. Обеспечивали объемную скорость экстракорпорального кровотока $4,8 \pm 0,6$ л/мин, или $2,63 \pm 0,04$ л/мин/м², газоток $4,8 \pm 0,6$ л/мин, FiO_2 $0,86 \pm 0,07$. У 13 пациентов (76,5%) применение ВА ЭКМО было продолжено в послеоперационном периоде в течение $4,3 \pm 0,5$ суток, на $6,7 \pm 0,8$ сутки они были переведены из ОРИТ и в последующем выписаны из стационара на $32,3 \pm 4,6$ сутки после трансплантации сердца. 4 (23,5%) пациента умерли, в том числе 3 – на фоне послеоперационного применения ВА ЭКМО. Причинами летального исхода в 3 случаях были сепсис и полиорганная недостаточность, в одном случае внезапная остановка сердечной деятельности.

Заключение. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация является перспективным методом предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у реципиентов с жизнеугрожающей декомпенсацией сердечной деятельности.

Ключевые слова: трансплантация сердца, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ABSTRACT

Aim of our clinical study was evaluation own initial experience of high-urgency orthotopic heart transplantation (OHT) in recipients, who were bridged on peripheral Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO).

Materials and methods. In this study was included 17 patients (14/3 M/F, age 16–66 (40.1 ± 4.2 yrs)) who underwent OHT while on peripheral ECMO support. In all cases we used peripheral surgical cannulation technique via femoral vessels – arterial cannula 15–19 Fr, venous cannula – 21–25 Fr, arterial cannula or vascular catheter 8–10 Fr for antegrade leg's perfusion.

Results. Duration Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation before OHT was 81 ± 17 h. VA ECMO support was blood flow 4.8 ± 0.6 l/min or 2.63 ± 0.04 l/min/m², gas flow 4.8 ± 0.6 l/min, FiO_2 0.86 ± 0.07 . Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation support was continued in “protective mode” (blood flow 1.9 ± 0.2 l/min) 4.3 ± 0.5 days after OHT.

Thirteen patients (76.4%) were weaned from VA ECMO successfully and survived to be discharged. ICU and hospital LOS after orthotopic heart transplantation was respectively 6.7 ± 0.8 and 32.3 ± 4.6 days in group of survived patients. The reasons of a lethal outcome ($n = 4$, 23.5%) were sepsis and multiorgan failure ($n = 3$), sudden cardiac arrest ($n = 1$).

Conclusion. Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation is a favorable short-term method of circulatory support in patients who needed in high-urgency heart transplantation.

Key words: heart transplantation, Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на статьи располагаются **не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования.**

В ссылке на статью должны быть приведены все авторы.

Статьи на русском языке должны содержать **английский перевод** заглавия. Фамилии авторов статей представляются в одной из принятых международных систем транслитерации. **На сайте <http://www.translit.ru/> нужно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Перевод можно сделать с помощью программы Переводчик Google.**

Название цитируемого российского журнала должно быть написано в романском алфавите, например:

Хирургия. 2010; 7: 26–31, перевод Khirurgia. 2010; 7: 26–31.

Указывать полные выходные данные журнала (год, том, номер) и страницы статьи (2012; 10 (4): 55–65).

ПРИМЕРЫ

Статьи

1. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 12 (4): 11–16.
Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; 12 (4): 11–16.

Книги

2. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени. Трансплантология. 2009; 2: 44–50.
Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. Transplantologija. 2009; 2: 44–50.

Диссертации

3. Орлова О.В. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неопластической и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сер-

дечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 84 с.

Orlova O.V. Role of markers of inflammation, trombosis, neo-angiogenesis and apoptosis in prognostication of vasculopathia of transplanted heart: dis. ... doct. med. nauk. M., 2009. 84 p.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Требования к иллюстрациям

Иллюстрации должны быть представлены в 2 экземплярах в виде фотоотпечатков, рисунков, таблиц или в электронном виде

(формат JPEG или TIF с разрешением 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб.

На оборотной стороне каждого рисунка помечается верх, ставится его номер, фамилия автора и название статьи (карандашом).

Авторские обозначения на рисунках (стрелки, цифры, указатели и пр.) должны быть представлены В ОТДЕЛЬНОМ ФАЙЛЕ (*.jpg, *.doc или *.ppt). Оригиналы представляются БЕЗ АВТОРСКИХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.

Подписи к рисункам представляются на отдельном листе. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Каждая таблица должна быть представлена на отдельном листе, таблица не должна дублировать данные, приведенные в тексте.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»

E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Guidelines for authors

The data of submitted papers must be original, unpublished and sent never before to any other edition.

The authors will be asked to include 2 complete sets of the manuscript (with full page photo copies) and to supply a Word file of the manuscript on 3.5" disk, CD or e-mail attachment. All files have to be checked for viruses, which should be confirmed by signed cover letter or floppy disk.

The article must be supplied with recommendation of the appropriate office.

Structure of the article:

The title page should include:

- initials and the names of all authors;
- the title of the article;
- the name and location of the department or institution where the work was performed (including the name of the chief);
- the corresponding author's full name, postal address, phone and fax number, and e-mail address;
- department and position of all authors, their contact requisites;
- signatures of all authors.

Original paper should include the following sections:

- Introduction.
- Materials and methods.
- Results.
- Discussion.
- Conclusion.
- References.

Reviews should include the analyzes of the current medical literature for the last 5 years with critical assessment of analyzed data and original illustrations of the author.

Case reports should be well illustrated (reflecting the fact of the matter) and should include discussion of the problem using data of the literature.

References in the text should be figured in square brackets and should be printed in order of citation and not in alphabetical order.

Units of measure should be given in the article as SI units.

Articles must include an **abstract** in both Russian and English languages (200–250 words). Abstract should include the most relevant statistically treated data of recent studies. Instead of phrases like: "The comparative analysis of sensitivity and specificity of sonography and CT in diagnostics was performed", one should use phrases like: "The sensitivity and specificity of sonography was ...% and ...% respectively, meanwhile the sensitivity and specificity of CT ...% and ...% respectively".

A list of key words must contain an abstract.

Abbreviations, in the abstract should not be used.

References should be given on a separate sheet.

Authors should be given in order of citation and not in alphabetical order. Attention should be drawn to the punctuation marks.

Figures

Figures (2 copies) must be presented as photoprints, pictures and tables or as **TIF** or **JPEG** files with 300 pixels/inch resolution not exceeding 1 Mb.

Top and number of the illustration, authors name and title of the article should be written in pencil on the backside.

Legends for figures should be written on the separate sheet. The title of the figure should be written first. Literal and digital notations should follow there after. Each table should be given on the separate sheet. Data, given in the text should not be repeated in tables.

Guidelines for authors.

Materials should be submitted to

Editor in Chief Academician Gautier S.V. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov, Academician V.I. Shumakov
Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Schukinskaya ulica 1, 123182 Moscow, Russia.
Telephone/Fax: (499) 193 87 62. E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

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

Подписано к печати 22.07.13.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504,

тел./факс: (4822) 42 90 22, 35 41 30

E-mail: triada@stels.tver.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ 5653.

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества
Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.

Периферическая вено-артериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца
Попцов В.Н., Спирина Е.А., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Слободяник В.В., Минина М.Г., Пчельников В.В., Еремеева О.А., Лавренов П.Г.

Реконструкция клапанов донорского сердца с последующей его трансплантацией
Готье С.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Акопов Г.А., Захаревич В.М., Кормер А.Я., Спирина Е.А.

Связь содержания CD34/CD45-позитивных клеток в крови реципиентов сердца и концентрации биомаркеров риска васкулопатии трансплантата
Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Наумова Е.В., Луговская С.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Олефиренко Г.А., Долгов В.В.

Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт
Корнилов М.Н., Гвоздик В.В., Лотов А.Н., Мойсюк Я.Г.

Клинико-морфологическая диагностика гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков
Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Трансплантация клеточно-инженерных конструкций в печень обеспечивает длительную поддержку процессов восстановительной регенерации в поврежденной печени
Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Люндуп А.В., Севастьянов В.И., Можейко Н.П., Готье С.В.

Сканирующая электронная микроскопия элементов фильтра «Роса» аппарата Hemofenix и крови при мембранном плазмаферезе и лазерном облучении
Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Саидханов Б.А.

Конфокальная микроскопия *in vivo*: от проксимальных бронхов к альвеолярному дереву легких
Тибerville Л., Салаун М., Бург-Хекли Дж.

CONTENTS

7 EDITORIAL

ORGAN TRANSPLANTATION

8 Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry)
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M.

23 Peripheral veno-arterial ecmo as a mechanical circulatory support before heart transplantation
Poptsov V.N., Spirina E. A., Saitgareev R.S., Shumakov D.V., Zakharevich V.M., Slobodyannik V.V., Minina M.G., Pchelnykov V.V., Eremeeva O.A., Lavrenov P.G.

36 Donor heart valves reconstruction before transplantation
Gautier S.V., Saitgareev R.S., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Akopov G.A., Zakharevich V.M., Kormer A.Y., Spirina E.A.

44 Relationship between CD34/CD45 positive cells concentration in blood of heart recipients and level of graft vasculopathy risk biomarkers
Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Naumova E.V., Lugovskaya S.A., Spirina E.A., Poptsov V.N., Olefirenko G.A., Dolgov V.V.

50 Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary structure management after liver transplantation: the first experience
Kornilov M.N., Gvozdik V.V., Lotov A.N., Moysyuk Y.G.

56 Clinical and morphological diagnostic intrahepatic bile ducts paucity
Iryshkin O.E., Iljinsky I.M., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

65 Cell-engineering designs transplanted into liver provide with prolonged support of recovery processes in damaged liver
Shagidulin M.Y., Onischenko N.A., Krashennnikov M.E., Iljinsky I.M., Lyundup A.V., Sevastyanov V.I., Mogeiko N.P., Gautier S.V.

76 Scanning electron microscopy of «Rosa» filter elements from Hemofenix apparatus, and of blood in membrane plasmapheresis and laser irradiation
Baybekov I.M., Butaev A.K., Saidkhanov B.A.

81 *In vivo* confocal microendoscopy: from the proximal bronchus down to the pulmonary acinus
Thiberville L., Salaiun M., Bourg-Heckly G.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Тяжелая иммунная гемолитическая анемия после трансплантации печени

Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г.

Острый бактериальный тубулоинтерстициальный нефрит почечного аллотрансплантата с клинической картиной бактериемического шока

Крстич М., Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Зилькарнаев А.Б., Столяревич Е.С., Кантария Р.О.

Трансплантация сердца после длительной ЭКМО по поводу фульминантного миокардита

Барбухатти К.О., Белаиш С.А., Якуба И.И., Ким Г.И., Скопец А.А., Думаньян Е.С., Рвачев В.Е., Порханов В.А.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Индивидуальная устойчивость стереотипов иммунного реагирования и современные возможности их диагностики при трансплантации органов (иммуно-физиологический анализ проблемы)

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

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков

Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М.

Механизмы нелипидного действия статинов у реципиентов сердца

Шевченко А.О., Халилулин Т.А., Шевченко О.П.

Использование биопрепаратов в абдоминальной хирургии и трансплантации печени

Габриэлян Н.И., Арефьева Л.И., Горская Е.М., Корнилов М.Н., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М.

Реваскуляризация миокарда в лечении пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка: состояние проблемы

Миронков А.Б.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем Эдуарда Михайловича Балакирева

Поздравляем Бориса Васильевича Фадина

ИНФОРМАЦИЯ

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

Памяти Вениамина Владимировича Горбунова

CASE REPORTS

109 Severe immune hemolytic anemia after liver transplantation

Sushkov A.I., Malinovskaya Y.O., Miloserdov I.A., Moysyuk Y.G.

113 Acute bacterial tubulointerstitial nephritis of renal allograft complicated by septic shock

Krstic M., Vatazin A.V., Prokopenko E.I., Zulkarnaev A.B., Stolyarevich E.S., Kantaria R.O.

118 Heart transplantation for fulminant myocarditis after prolonged ECMO

Barbuhatti K.O., Belash S.A., Yakuba I.I., Kim G.I., Skopets A.A., Dumanyan E.S., Rvachev V.E., Porkhanov V.A.

LITERATURE REVIEWS

123 Individual stability of stereotypes of immune reacting and modern possibilities of their diagnostic in organ transplantation (immune-physiological analysis of a problem)

Onischenko N.A., Artamonov S.D., Krashennnikov M.E., Bashkina L.V., Nicolskaya A.O.

135 Paucity of intrahepatic bile ducts

Iryshkin O.E., Iljinsky I.M., Tsirulnikova O.M.

142 Non-lipid mechanisms of statins action for heart transplant recipients

Shevchenko A.O., Khalilulin T.A., Shevchenko O.P.

148 The use of biological products in abdominal surgery and liver transplantation

Gabrielyan N.I., Arefieva L.I., Gorskaya E.M., Kornilov M.N., Moysyuk Y.G., Tsirulnikova O.M.

156 Myocardial revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: problem statement

Mironkov A.B.

ANNIVERSARY

164 Eduard Mihailovich Balakirev

166 Boris Vasilievich Fadin

INFORMATION

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

168 In memory of Veniamin Vladimirovich Gorbunov

Глубокоуважаемые коллеги!

Представленный Вашему вниманию очередной выпуск журнала открывается V сообщением регистра Российского трансплантологического общества, содержащим анализ клинических результатов трансплантации и донорства органов в Российской Федерации по итогам 2012 года.

Ежегодно в России выполняется 1300–1350 трансплантаций органов, в том числе около 1000 трансплантаций почки, 200–240 трансплантаций печени, 100–130 трансплантаций сердца. В 2012 году было выполнено 1345 трансплантаций. Трансплантация органов выполняется в 37 центрах трансплантации, в 19 регионах Российской Федерации. В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов, ведущем трансплантологическом центре нашей страны, в 2012 году выполнено 63 трансплантации сердца, в том числе 2 операции по трансплантации комплекса «сердце–легкие». Число пересадок сердца, выполненных в ФНЦТИО, превысило таковое в ведущих трансплантационных центрах Европы и уступило только центру в Париже, где за год было выполнено 85 трансплантаций. Клинические результаты выполняемых трансплантаций органов соответствуют таковым в ведущих мировых трансплантологических центрах.

В целом можно констатировать, что в последние годы в России складываются благоприятные условия для организации донорства и трансплантации органов на уровне лучших зарубежных клиник и повышения доступности трансплантологической помощи. Об этом говорят наличие накопленного клинического опыта и клинических результатов трансплантации органов, сопоставимых с таковыми в ведущих зарубежных трансплантологических центрах; активно разрабатываемая в последние годы нормативно-правовая база; развитие системы финансирования этого вида высокотехнологичной медицинской помощи; развитие материально-технической базы.

Концепция развития здравоохранения Российской Федерации предусматривает в качестве одной из составляющих обеспечение населения качественной и доступной медицинской помощью в виде трансплантации органов. Развитие трансплантологии должно происходить в соответствии с реальной потребностью и в соответствии с донорским ресурсом. Для реализации этих задач необходимо создание эффективной сети медицинских организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере донорства органов и трансплантации. Систематическая работа последних лет по организации и учету состояния и перспектив развития трансплантации органов в нашей стране позволила провести экспертную оценку потребности населения в этом виде медицинской помощи и может служить основой при планировании организационных мероприятий по развитию сети медицинских организаций, работающих в сфере донорства и трансплантации органов.

*С уважением
главный редактор журнала,
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
директор Федерального научного центра
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова Минздрава России,
академик РАМН*



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

С.В. Гомье

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2012 ГОДУ (V сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

Готье С.В.^{1, 3}, Мойсюк Я.Г.^{1, 3}, Хомяков С.М.^{1, 2}

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

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

³ Регистр по донорству и трансплантации органов ООТ «Российское трансплантологическое общество» (председатель – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Мониторинг состояния и перспектив развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества. По данным регистра, в 2012 г. показатель донорской активности снизился, но показатель трансплантационной активности сохранился на уровне последних лет. Снижение числа посмертных доноров удалось компенсировать благодаря повышению эффективности донорских программ, а именно увеличения числа доноров с диагнозом смерти мозга и мультиорганных изъятий, увеличения среднего числа органов, полученных от одного донора. В 2012 г. увеличилось число трансплантаций печени и сердца. Основным механизмом финансирования трансплантаций органов в России является государственное задание центрам трансплантации (федеральное финансирование), его роль возрастает. Для повышения стабильности донорского обеспечения центров трансплантации необходимо продолжить развивать правовую базу в сфере донорства и трансплантации органов.

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

ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN RUSSIAN FEDERATION IN 2012 (V report of National Registry)

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

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

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

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

Monitoring of a condition and prospects of organ donation and transplantation development in Russia in the form of the National Registry is carried out under the auspices of the Profile commission on transplantology of Ministry of Health of Russia and the Russian Transplant Society. According to the registry in 2012 the indicator of donor activity decreased, but the indicator of transplant activity remained at the level of the last years. Decrease the number of deceased donors managed to be compensated by means of increase of efficiency of donor programs: by increase of the number of donors after brain death and multi-organ explantation, by increase in average of the organs received from one deceased donor. In 2012 the number of transplantations of heart and liver increased. The main funding mechanism for organs transplantation in Russia is the state task to the transplant centers (federal financing), its role increases. For increase of stability of donor providing it is necessary to continue to develop legal base in the organ donation and transplantation sphere.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг состояния и перспектив развития донорства и трансплантации органов в России в форме данного регистра проводится под эгидой Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2012 гг. [1–4].

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

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные (табл. 1).

ЦЕНТРЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ЛИСТЫ ОЖИДАНИЯ

На 31 декабря 2012 года в РФ функционировало 37 центров трансплантации органов, из которых трансплантация почки осуществлялась в 33, трансплантация сердца – в 9, трансплантация печени – в 12, трансплантация поджелудочной железы – в 4, трансплантация легких – в 1, трансплантация комплекса «сердце – легкие» – в 1.

Из 37 центров трансплантации 15 – учреждения федерального подчинения, в том числе 3 учреждения РАМН и 3 государственных медицинских университета, 22 – учреждения подчинения субъектов РФ.

Таблица 1

Участники регистра Российского трансплантологического общества

Данные для Национального регистра по донорству и трансплантации органов предоставлены	
Мойсюк Я.Г.	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва
Арзуманов С.В.	ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗ РФ, Москва
Валов А.Л.	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва
Каабак М.М., Ким Э.Ф.	ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва
Восканян С.Э.	ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва
Шаталов К.В.	ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва
Бирюкова Л.С.	ФГБУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва
Пинчук А.В.	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва
Нестеренко И.В.	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» ДЗМ, Москва
Минина М.Г.	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» (МКЦОД)
Вагазин А.В., Губарев К.К.	ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Горбунов В.В.	ФГБУЗ «Клиническая больница № 119» ФМБА России, Московская область
Солошенко А.В.	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород
Платонов В.С.	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж
Медведев В.Л.	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар
Перлин Д.В., Сапожников А.Д.	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский

Готье Сергей Владимирович – академик РАМН, проф., директор ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), председатель ООТ «Российское трансплантологическое общество», Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – д. м. н., проф., зав. отделением трансплантации печени и почки того же центра. *Хомяков Сергей Михайлович* – к. м. н., помощник директора, зав. лабораторией стратегии и мониторинга развития трансплантологической помощи того же центра.

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

Gautier Sergey Vladimirovich – Director Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head Department of Transplantology and Artificial organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation; Head All Russian Public Organization «Russian Transplant Society», Moscow. *Moysyuk Yan Gennadievich* – Head Kidney and Liver Transplantation Department at the same center. *Khomyakov Sergey Mikhaylovich* – cand. of med. sci., Head Laboratory of strategy and monitoring of the Transplantology Development, Director assistant at the same center.

For correspondence: Moysyuk Yan Gennadievich, Khomyakov Sergey Mikhaylovich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Tel.: 8 (963) 644 96 31; 8 (903) 150 89 55. E-mail: moysyuktrans@list.ru; khomjakov-s@rambler.ru

Окончание табл. 1

Жеребцов Ф.К.	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Карпенко М.А.	ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Ананьев А.Н.	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Резник О.Н.	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
Гринев К.М.	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург
Будылев С.А.	СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург
Петров В.С.	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО
Чернявский А.М.	ФГБУ «Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск
Быков А.Ю.	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск
Сальмайер А.А.	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово
Ежикеев С.А.	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск
Семченко Б.Н.	БУЗ ОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск
Климушева Н.Ф., Серебряков И.Ю.	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург
Полтораки Е.А.	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск
Колсанов А.В.	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара
Росоловский А.Н.	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов
Загайнов В.Е.	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород
Галеев Ш.Р.	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань
Курбангулов И.Р.	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа
Рабочая группа Национального регистра по донорству и трансплантации органов (ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва)	
Готье С.В.	
Мойсюк Я.Г.	
Хомяков С.М.	
Ибрагимова О.С.	

В выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет средств федерального и регионального бюджетов по профилю «трансплантация» в 2012 г. участвовали 30 центров трансплантации органов: 15 федеральных и 15 региональных.

В табл. 2 представлены данные по географии центров трансплантации и листам ожидания.

Размещение центров трансплантации на территории РФ в 2012 г. по сравнению с 2011 г. не изменилось, на базе РНЦРХТ (Санкт-Петербург) была открыта программа по трансплантации почки от родственного донора.

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2012 г. состояло 3276 потенциальных реципиентов (13,6% от общего числа пациентов на диализе – 24 000), из них 1152 были включены в лист ожидания впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки состояло 1094 потенциальных реципиентов (33,4%). Показатель смертности в листе ожидания трансплантации почки в РФ в 2012 г. составил 2,5% (83).

В листе ожидания трансплантации печени в течение 2012 г. состояло 488 потенциальных реципиентов, из них 165 были включены в лист ожидания впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации печени состояло 37,1% потенциальных реципиентов (n = 181). Показатель смертности в листе ожидания трансплантации печени в РФ в 2012 г. составил 11,9% (58).

В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2012 г. состояло 399 потенциальных реципиентов, из них 193 были включены в лист ожидания впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации сердца состояло 156 потенциальных реципиентов (46,0%). Показатель смертности в листе ожидания трансплантации сердца в России составил 7,7% (26).

В 2012 г. было выполнено 1345 трансплантаций органов, или 9,4 на 1 млн населения (в 2011 г. – 1307, или 9,2 на 1 млн населения), табл. 3, 4.

В 2012 г. за счет средств федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ в рамках ежегодного государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю

Таблица 2

Размещение центров трансплантации на территории РФ, листы ожидания

Численность населения РФ в 2012 г. (млн чел.)*	Российская Федерация	ЦФО			ЮФО		СЗФО	СФО				УФО		ПФО					
		Москва и Московская обл.	Белгородская обл.	Воронежская обл.	Краснодарский кр.	Волгоградская обл.	Санкт-Петербург и Ленинградская обл.	Новосибирская обл.	Кемеровская обл.	Иркутская обл.	Омская обл.	Свердловская обл.	Челябинская обл.	Самарская обл.	Саратовская обл.	Нижегородская обл.	Респ. Татарстан	Респ. Башкортостан	
																			143,2
ПОЧКА																			
Число центров трансплантации	3	1	9	1	1	1	1	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2012 г.	1152	574	7	12	72	32	59	48	20	17	20	22	36	53	40	21	65	54	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2012 г.	3276	1094	40	71	156	107	282	116	102	41	65	196	123	210	48	261	174	190	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.12 г.	2550	767	40	55	97	78	253	76	70	22	52	188	103	170	48	225	159	147	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2012 г.	83	34	0	5	5	7	5	1	0	2	0	5	7	1	0	2	4	5	
Количество пациентов на диализе на 31.12.12 г.																			
ПЕЧЕНЬ																			
Число центров трансплантации	1	3	4	1	0	2	0	2	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2012 г.	165	39	6	0	19	0	30	23	0	2	0	23	0	0	0	7	0	16	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2012 г.	488	181	41	0	7	0	71	55	0	2	0	89	7	0	0	76	0	59	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.12 г.	386	70	39	0	9	0	64	36	0	2	0	59	7	0	0	64	0	36	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2012 г.	58	5	2	0	6	0	10	5	0	0	0	17	0	0	0	6	0	7	
СЕРДЦЕ																			
Число центров трансплантации	9	4	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2012 г.	193	115	3	0	32	0	17	14	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2012 г.	339	156	12	0	47	0	28	53	0	0	0	43	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.12 г.	168	60	9	0	13	0	9	39	0	0	0	38	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2012 г.	2	6	8	2	0	2	0	4	7	0	0	3	0	0	0	0	0	0	

Окончание табл. 2

Численность населения РФ в 2012 г. (млн чел.)*	Российская Федерация	ЦФО			ЮФО		СЗФО	СФО				УФО		ПФО				
		Москва и Московская обл.	Белгородская обл.	Воронежская обл.	Краснодарский кр.	Волгоградская обл.	Санкт-Петербург и Ленинградская обл.	Новосибирская обл.	Кемеровская обл.	Иркутская обл.	Омская обл.	Свердловская обл.	Челябинская обл.	Самарская обл.	Саратовская обл.	Нижегородская обл.	Респ. Татарстан	Респ. Башкортостан
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА																		
Число центров трансплантации	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2012 г.	42	31	0	0	7	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2012 г.	110	90	0	0	13	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов ЛО на 31.12.12 г.	77	64	0	0	6	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2012 г.	7	3	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ЛЕГКИЕ																		
Число центров трансплантации	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2012 г.	26	22	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2012 г.	42	36	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.12 г.	24	21	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2012 г.	13	10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КОМПЛЕКС «СЕРДЦЕ–ЛЕГКИЕ»																		
Число центров трансплантации	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2012 г.	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2012 г.	11	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.12 г.	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2012 г.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. * http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/prPopul.xls.

«трансплантация» было выполнено 1062 (78,9%) трансплантации органов (в 2011 – 62,3%; 2010 г. – 56,6%). Государственное задание на высокотехнологичную медицинскую помощь остается основным механизмом финансирования трансплантаций органов в России, его доля в общем числе трансплантаций органов с 2010 г. увеличилась на 22,3% (рис. 1).

Таблица 3

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2012 году

	Количество, абс.	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	711	
Трупные доноры	412	2,9
Живые родственные доноры	299	2,1
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов, из них несовершеннолетним	1345	9,4
Почка, в т. ч. трупная, от живого донора, из них несовершеннолетним	941 746 195 56	6,6 5,2
Печень, в т. ч. трупная, от живого донора, из них несовершеннолетним	243 139 104 62	1,7 1,0
Сердце, из них несовершеннолетним	132 7	0,9
Поджелудочная железа	23	0,2
Легкие	5	
Комплекс «сердце – легкие»	2	

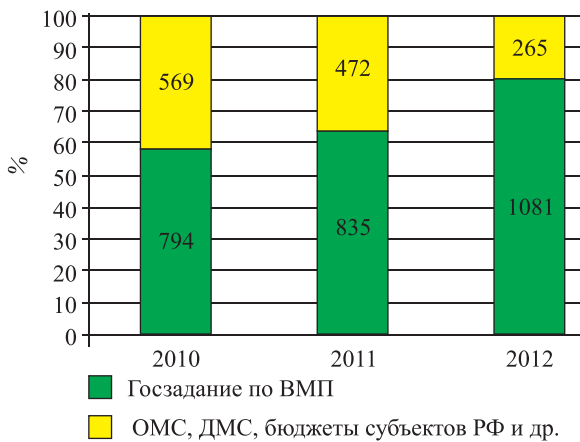


Рис. 1. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2012 гг.

ОРГАНОЕ ДОНОРСТВО

В 2012 году донорские программы осуществлялись в 18 регионах РФ (из 83), новых донорских программ организовано не было. Число медицинских организаций, участвующих в донорских программах (донорские базы), в 2012 г. составило 160 и широко варьировало по регионам – от 1 до 21.

Число эффективных доноров в 2012 г. снизилось до 412 и составило 2,9 на 1 млн населения, это меньше на 58 доноров (12%), чем в 2011 г. (470) и на 75 доноров (15%), чем в рекордном 2010 г. (487) (табл. 5, 6).

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (63,9 млн), составила 5,9; наиболее высокие показатели донорской активности наблюдались в Кемеровской области (9,6), Москве (9,3), Московской области (8,7), Краснодарском крае (7,9), Новосибирской области (7,4), Волгоградской области (7,3). Низкий уровень донорской активности в 2012 г. показали Белгородская область (2,0), Челябинская область (2,0), Республика Татарстан (2,4), Воронежская область (2,6), Нижегородская область (3,0), Иркутская область (3,3), Свердловская область (3,3) и Республика Башкортостан (3,4).

Количество эффективных доноров уменьшилось в 12 регионах. Обращает внимание, что число эффективных доноров уменьшилось и в ведущих регионах, где посмертное донорство органов раз-

Примечание. * Численность населения РФ в 2012 г. – 143,2 млн чел. (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/prPopul.xls)

вивалось в последние годы достаточно успешно: Москва (–24 донора, или –17,8%), Московская область (–21, или –25,6%), Краснодарский край (–10, или –19,2%), Санкт-Петербург (–12, или –35,3%), Новосибирская область (–5, или –20%), Республика Татарстан (–7, или –43,7%).

В 5 регионах количество эффективных доноров увеличилось: в Воронежской области (+5 доноров), Волгоградской области (+2 донора), Кемеровской области (+14, или +116%), Челябинской области (+5 доноров), Республике Башкортостан (+7, или +100%); в Ленинградской области осталось на уровне 2011 г. – 10 эффективных доноров (5,9 на 1 млн населения).

Несмотря на снижение донорской активности, в 2012 году продолжилось расширение практики констатации смерти мозга. Абсолютное число эффективных доноров с диагнозом смерти мозга увеличилось до 291 (в 2011 г. – 283), их доля в общем пуле эффективных доноров составила 70,6% (в 2011 г. – 60,2%) (рис. 2).

Таблица 4

Трансплантационная активность центров РФ в 2012 году

Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка всего	Почка трупная	Почка родственная	Печень всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце–легкие»
ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	264	124	69	55	72	28	44	61	5		2
ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	47	47	12	35							
ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	25	25	25								
ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва, ЦФО	79	47	23	24	25		25	1	6		
ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	35				35	1	34				
ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва, ЦФО	3							3			
ФГБУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва, ЦФО	8	8	8								
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, ЦФО	146	85	81	4	36	35	1	11	9	5	
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» ДЗМ, Москва, ЦФО	43	43	41	2							
ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	47	47	47								
ФГБУЗ «Клиническая больница № 119» ФМБА России, Московская область, ЦФО	11	11	11								
ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	9	6	6		2	2		1			
БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	11	11	11								
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	118	61	61		22	22		32	3		
МБУЗ «Городская больница № 2 КМЛДО», Краснодар, ЮФО	1				1	1					
ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	42	42	38	4							
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	20	4		4	16	16					
ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	14							14			
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	17	17	15	2							
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	25	25	25								
ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	17	17	17								
СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, СЗФО	4	4	4								
ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	5	5		5							

Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка всего	Почка трупная	Почка родственная	Печень всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце-легкие»
ФГБУ «Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	1	8	4	4				7			
ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	50	36	31	5	14	14					
ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово, СФО	47	47	45	2							
ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	17	17	16	1							
БУЗ ОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск, СФО	21	21	20	1							
ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	41	26	24	2	13	13		2			
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	13	13	11	2							
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	40	40	38	2							
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	8	8		8							
ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	40	34	18	16	6	6					
ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	23	23	15	8	1	1					
ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	37	37	29	8							
ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, ПФО	1	1	1								
МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	1	1		1							
ИТОГО в РФ	1345	941	746	195	243	139	104	132	23	5	2

По регионам этот показатель широко варьировал от 0 до 100%, при этом 9 донорских программ работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга» (100%) и одна (Омская область) – только по биологической смерти. Расширение практики диагностики смерти мозга имело место в Москве (+10), Московской области (+10), Новосибирской области (+7), Кемеровской области (+4), Иркутской области (+2).

В 2012 году было выполнено 195 мультиорганных изъятий, что больше, чем в 2011 г. (188); доля мультиорганных изъятий увеличилась до 47,3% (+ 7,3%). Расширение практики мультиорганных изъятий имело место в Москве (+15), Московской области (+8), Белгородской области (+1), Санкт-Петербурге (+1), Новосибирской области (+6), Кемеровской области (+2), Республике Башкортостан (+1).

Среднее количество органов, полученное от одного донора, увеличилось до 2,5 (в 2011 г. – 2,2).

Лучшие значения этого показателя наблюдались в регионах, где успешно развивается трансплантация экстрапочечных органов – в Москве (2,9)

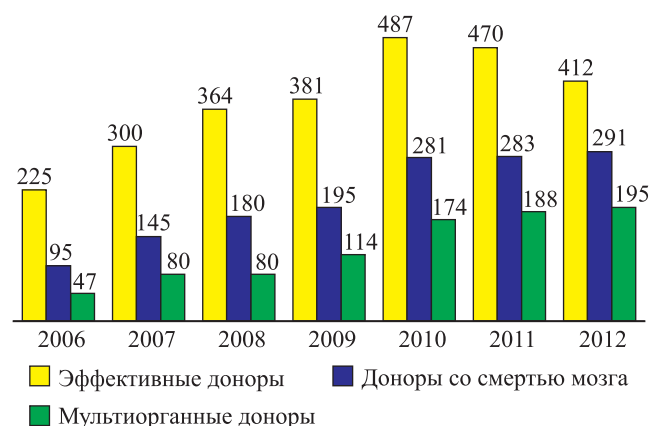


Рис. 2. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2012 гг.

Таблица 5

Донорская активность в регионах РФ в 2012 году

Регион	Центр координации органного донорства / центр трансплантации, регион	Население, млн	Число донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		В т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)		В т. ч. мультиторганные доноры (абс., %)		Всего заготовлено и пересажено органов	В т. ч. заготовлено и пересажено почек	Коэффициент количество органов / количество доноров	Процент пересаженных почек
				абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» ДЗМ)	11,9	10	111	9,3	76	68,5	55	49,5	319	207	2,9	93,2
Московская обл.	ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва; ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва	7,0	21	61	8,7	40	65,6	36	59,0	165	112	2,7	91,8
Белгородская обл.	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	1,5	4	3	2,0	3	100,0	3	100,0	9	6	3,0	100,0
Воронежская обл.	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	2,3	3	6	2,6	6	100,0	0	0,0	11	11	1,8	91,7
Краснодарский кр.	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	5,3	2	42	7,9	42	100,0	32	76,2	119	61	2,8	72,6
Волгоградская обл.	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	2,6	6	19	7,3	9	47,4	0	0,0	38	38	2,0	100,0
Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	5,0	9	22	4,4	21	95,5	20	90,9	62	41	2,8	93,2
Ленинградская обл.	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,7	20	10	5,9	10	100,0	10	100,0	29	20	2,9	100,0
Новосибирская обл.	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,7	6	20	7,4	15	75,0	14	70,0	53	34	2,7	85,0
Кемеровская обл.	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово	2,7	10	26	9,6	4	15,4	2	7,7	47	45	1,8	86,5
Иркутская обл.	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	3	8	3,3	4	50,0	0	0,0	16	16	2,0	100,0
Омская обл.	БУЗ ОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск	2	1	11	5,5	0	0,0	0	0,0	20	20	1,8	90,9
Свердловская обл.	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	4	14	3,3	14	100,0	13	92,9	36	22	2,6	78,6

Регион	Центр координации органного донорства / центр трансплантации, регион	Население, млн	Число донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		В т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)		В т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)		Всего заготовлено и пересажено органов	В т. ч. заготовлено и пересажено почек	Коэффициент количество органов / количество доноров	Процент пересаженных почек
Челябинская обл.	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,5	21	7	2,0	7	100,0	1	14,3	15	14	2,1	100,0
Самарская обл.	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	3,2	5	19	5,9	7	36,8	0	0,0	38	38	2,0	100,0
Нижегородская обл.	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,3	18	10	3,0	10	100,0	7	70,0	25	18	2,5	90,0
Респ. Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,8	12	9	2,4	9	100,0	1	11,1	16	15	1,8	83,3
Респ. Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	4,1	5	14	3,4	14	100,0	1	7,1	29	28	2,1	100,0
	ИТОГО	69,3	160	412	5,9	291	70,6	195	47,3	1047	746	2,5	90,5

Таблица 6

Динамика посмертного донорства (числа эффективных доноров) в период 2006–2012 гг.

Регион	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2006–2012
	Абс. число	Число эффективных доноров	Изменение за год, абс.	Число эффективных доноров	Изменение за год, абс.	Число эффективных доноров	Изменение за год, абс.	Число эффективных доноров	Изменение за год, абс.	Число эффективных доноров	Изменение за год, абс.	Число эффективных доноров	Изменение за год, абс.	Изменение за период наблюдения, абс.
Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	+24
Московская обл.	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	+37
Белгородская обл.		2	+2	3	+1	2	-	15	+3	6	+1	3	-	3+1
Воронежская обл.	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	0
Краснодарский кр.						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	+42
Волгоградская обл.	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	+14
Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	-8
Ленинградская обл.	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	-2
Новосибирская обл.	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	+4
Кемеровская обл.	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	+10
Иркутская обл.				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	+8
Омская обл.	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	+1
Свердловская обл.	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	0
Челябинская обл.								6	+6	2	-4	7	+5	+7
Самарская обл.	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	+15
Нижегородская обл.						7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	+10
Респ. Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	+6
Респ. Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	+14
ИТОГО в РФ	225	300	+75 +33,3%	364	+64 +21,3%	381	+17 +4,7%	487	+106 +27,8%	470	-17 -3,5%	412	-58 -12,3%	+187

и Московской области (2,7), Краснодарском крае (2,8), Санкт-Петербурге (2,8) и Ленинградской области (2,9), Новосибирской области (2,7), Белгородской области (3,0). Показатель менее 2,0 зафиксирован в Воронежской области (1,8), Кемеровской области (1,8), Омской области (1,8), Республике Татарстан (1,8) – в тех регионах, где трансплантации экстраренальных органов не выполнялись.

В 2012 г. показатель использования донорских почек увеличился до 90,5% от количества изъятых (в 2011 г. – 84,0%). В 14 регионах этот показатель был в диапазоне 90–100%, в трех – между 80–90% и лишь в двух программах составил менее 80% (Краснодарский край – 72,6%, в 2011 г. – 49%; Свердловская область – 78,6%, в 2011 г. – 87%).

В 2012 году число изъятий органов от живых родственников доноров составило 299, или 42% от общего числа изъятий (в 2011 г. – 259, или 35%).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2012 году всего была выполнена 941 трансплантация почки (6,6 на 1 млн населения); общее число трансплантаций почки в 2012 г. снизилось по сравнению с 2011 г. (975, или 6,9 на 1 млн населения) и по сравнению с рекордным 2010 г. (1037, или 7,3 на 1 млн населения) (рис. 3).

Число трансплантаций трупной почки уменьшилось до 746 (–50, или –6,3% в сравнении с 2011 г.; –121, или –13,9% в сравнении с 2010 г.).

Число трансплантаций почки от живого родственного донора увеличилось до 195 (179 – в 2011 г., 170 – в 2010 г.), что частично компенсировало снижение.

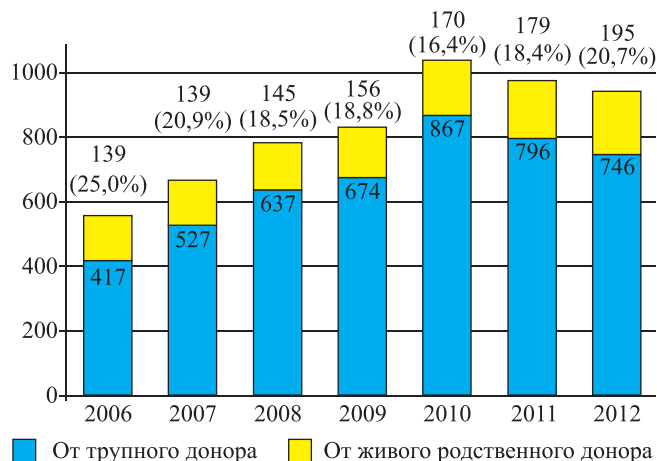


Рис. 3. Трансплантация почки в РФ в 2006–2012 гг.

Активность центров трансплантации почки в 2012 г. традиционно широко варьировала от 1 до 124 операций в год. Только в 3 из 33 центров было выполнено более 50 операций (в 2011 г. – в 7 центрах): в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (124, в 2011 г. – 126), в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (85, в 2011 г. – 85), в ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (61, в 2011 г. – 51). От 30 до 50 операций за год выполнили 10 центров, еще 8 центров выполнили от 15 до 30 операций, остальные 12 центров – менее 15 трансплантаций почки (рис. 4).

В 2012 году 22 центра из 33 выполняли родственные трансплантации почки (в 2011 – 17 из 32), всего было проведено 195 трансплантаций (в 2011 г. – 170), при этом 130 трансплантаций (66,7%) было выполнено в четырех ведущих центрах – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, РНЦХ

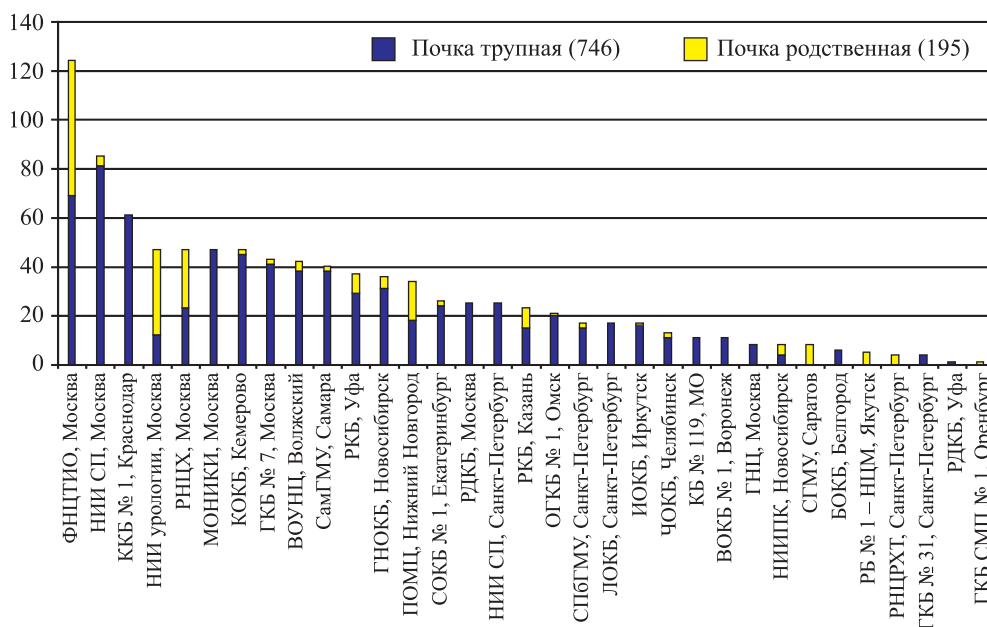


Рис. 4. Трансплантация почки в РФ в 2012 году (количество операций по центрам трансплантации почки)

им. ак. Б.В. Петровского, НИИ урологии, ПОМЦ. Средняя частота использования прижизненно-го донорства почки в 2012 г. составила 20,7% (в 2011 г. – 18,4%).

Трансплантация почки детям (несовершенно-летним) в 2012 г. выполнялись в 7 центрах, всего было проведено 57 трансплантаций почки, из них 45 (78,9%) в двух центрах – в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского и в РДКБ, Москва (в 2010 г. – 66, в 2011 г. – 69) (рис. 5).

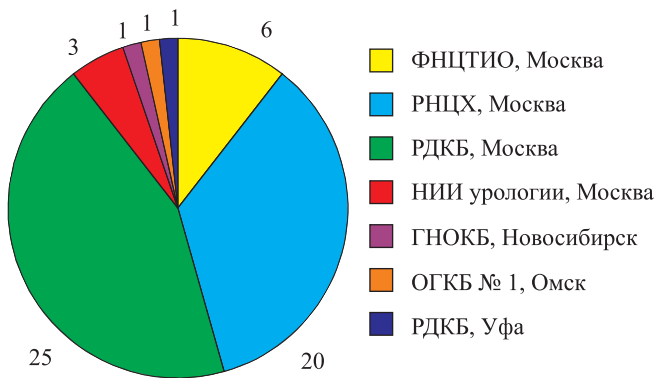


Рис. 5. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2012 году

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

2012 г. был успешным для центров, выполняющих трансплантации экстрарենальных органов. Число экстрарэнальных трансплантаций составило 405 – 30,1% от общего числа трансплантаций (1345), что на 73 (+22%) больше, чем в 2011 г. (332), на 79 (+24%) больше, чем в 2010 г. (326).

В 2012 г. выполнено всего 132 трансплантации сердца (0,9 на 1 млн населения), что на 26 трансплантаций (+24,5%) больше, чем в 2011 г. Трансплантации сердца выполнялись в 9 центрах. На 2 ведущих центра трансплантации – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского – приходится 70% (93) от общего числа трансплантаций сердца в РФ (рис. 6).

Число трансплантаций сердца детям (несовершеннолетним) составило 7: в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова – 3; в ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского – 2; в ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова и в НИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина – по 1.

В 2012 г. выполнено всего 243 трансплантации печени (1,7 на 1 млн населения), что на 39 трансплантаций (+19,1%) больше, чем в 2011 г. Трансплантации печени выполнялись в 12 центрах. На 3 ведущих центра – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского – приходится 58,8% (143) от общего числа трансплантаций печени в РФ (243); в 2011 г. на эти же центры приходилось 61,3% (125) от общего числа трансплантаций печени в РФ (204), рис. 7.

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 4 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 42,8% (104).

В 2012 г. было выполнено 62 трансплантации печени детям (в основном раннего возраста), из них 60 (96,8%) в двух центрах – в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (в 2010 г. – 80, в 2011 г. – 56), рис. 8.

Трансплантации поджелудочной железы осуществлялись в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, РНЦХ им.

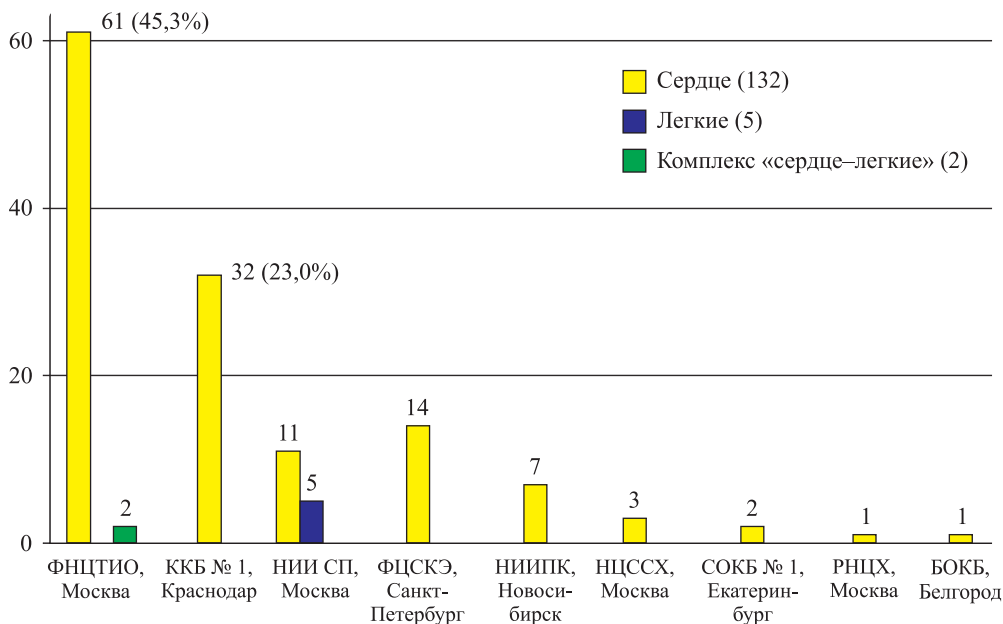


Рис. 6. Трансплантация торакальных органов (сердца, легких, комплекса «сердце-легкие») в 2012 году

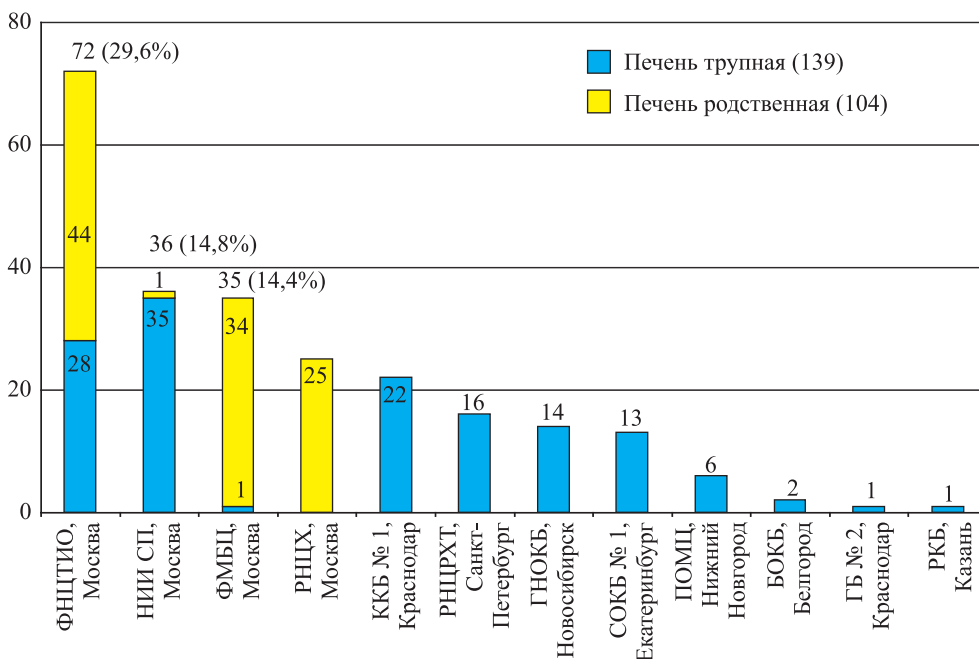


Рис. 7. Трансплантация печени в 2012 году

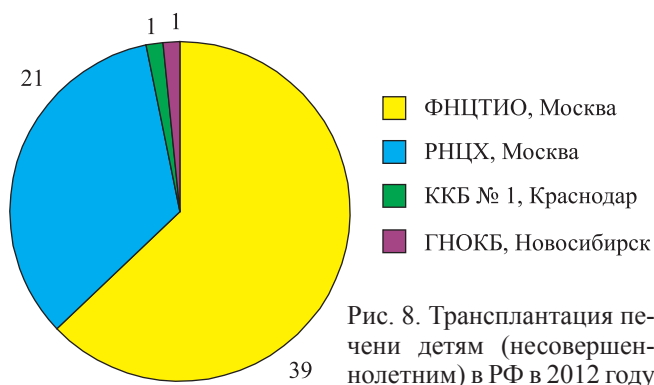


Рис. 8. Трансплантация печени детям (несовершеннолетним) в РФ в 2012 году

ак. Б.В. Петровского и ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, всего было выполнено 23 трансплантации, из них 22 – одновременно с трансплантацией почки.

В 2012 г. продолжился рост операций по трансплантации трупной и родственной печени, сердца. Динамика числа экстраренальных трансплантаций органов в России за период с 2006-го по 2012 г. приведена на рис. 9.

В табл. 7 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2012 гг.

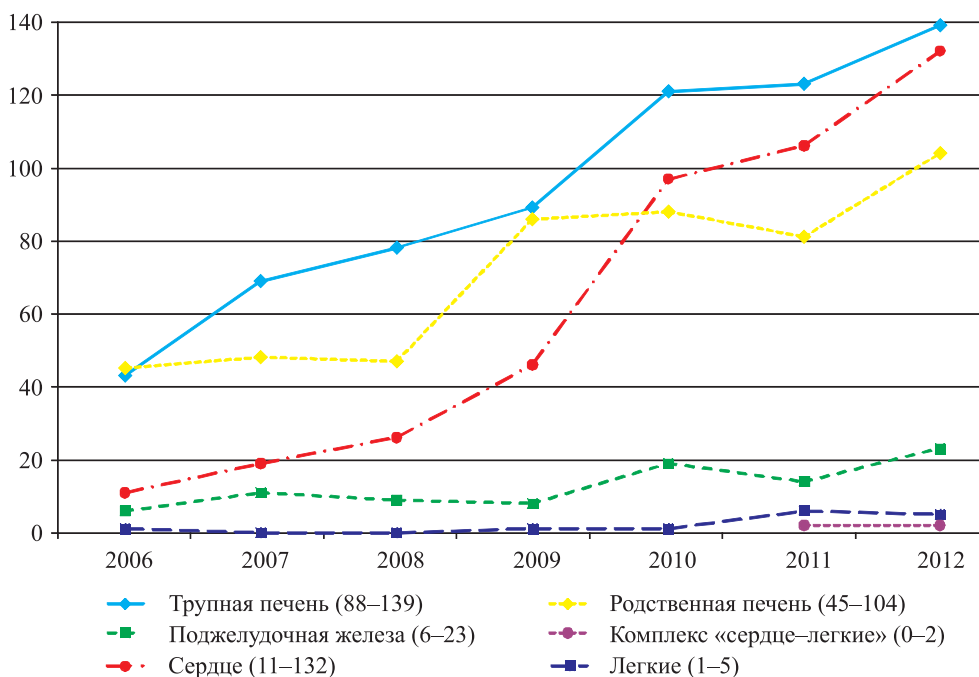


Рис. 9. Трансплантация экстраренальных органов в 2006–2012 гг.

Таблица 7

Трансплантация органов в России в период 2006–2012 гг.

Орган	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2006–2012	
	Абс. число	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Изменение за период наблюдения, абс.	Изменения за период наблюдения, %
Почка всего, в том числе: трупная от живого родственного донора	556 417 139	666 527 139	+110 +110 0	782 637 145	+116 +110 +6	830 666 156	+48 +29 +11	1037 867 170	+207 +201 +14	975 796 179	-62 -71 +9	941 746 195	-34 -50 +16	+385 +329 +56	69,2 78,9 40,3
Печень всего, в том числе: трупная от живого родственного донора	88 43 45	117 69 48	+29 +26 +3	125 78 47	+8 +9 -1	175 89 86	+50 +11 +39	209 121 88	+34 +32 +2	204 123 81	-5 +2 -7	243 139 104	+39 +16 +23	+155 +96 +59	176,1 223,2 131,1
Сердце	11	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	+121	
Поджелудочная железа	6	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	+17	
Легкие	1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	+4	
Комплекс «сердце–легкие»										2	+2	2	0	+2	
Всего	662	813	+151 +22,8%	942	+129 +15,9%	1060	+118 +12,5%	1363	+303 +28,6%	1307	-56 -4,1%	1345	+38 +2,9%	+683 +103,2%	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главным итогом 2012 г. следует считать сохранение уровня трансплантационной активности (1345; 9,4 на 1 млн), несмотря на снижение числа эффективных доноров (412; 2,9 на 1 млн; -12%). Этого удалось достичь благодаря повышению эффективности использования донорского потенциала в ведущих центрах трансплантации, что нашло отражение в росте следующих показателей:

- увеличение абсолютного числа и доли доноров с диагнозом «смерть мозга» (291; 70,6%);
- увеличение абсолютного числа и доли мультиорганных изъятий (195; 47,3%);
- увеличение среднего числа органов, пересаженных от одного эффективного донора (с 2,2 до 2,5).

В 2012 г. возросло число родственных трансплантаций почки (195; 20,7%), что частично компенсировало снижение числа трансплантаций трупных почек.

Прошедший год был достаточно успешным для центров, выполняющих трансплантацию экстра-ренальных органов, - увеличилось число трансплантаций сердца на 26 (+24,5%) и печени на 39 (+19,1%).

Увеличилось число центров трансплантации, участвующих в выполнении государственного задания на медицинскую помощь по трансплантации

органов за счет средств федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ (софинансирование) - 30 центров (+5 в сравнении с 2011 г.). По программе высокотехнологичной медицинской помощи в 2012 г. было выполнено 1062, или 78,9%, трансплантации органов (+ 16,6% в сравнении с 2011 г.).

Что касается снижения уровня донорской активности в регионах, по нашему мнению, имеет место так называемый человеческий фактор, когда замена главного врача и (или) заведующего отделением реанимации из больницы, участвующей в донорской программе, ведет к остановке работы донорской базы и необходимости заново организовывать взаимодействие.

Ситуация может измениться после формирования новой нормативно-правовой базы, регулирующей медицинскую деятельность больниц (донорских баз) в области посмертного донорства органов.

В 2012 г. в этом направлении были сделаны следующие шаги:

- утвержден Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)» (приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2012 г. № 567н);
- утвержден Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология» (приказ

- Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н);
- утвержден Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н);
 - издан приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 31 августа 2012 г. № 946 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания трансплантологической помощи в г. Москве».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. I сообщение (по данным регистра Российского трансплантологического общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009; 11 (3): 8–16.
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Ibragimova O.S. Trends in organ donation and transplantation in Russia in 2006–2008. National Registry // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2009; XI (3): 8–16.
2. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12 (3): 6–15.
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. 2nd report of National Registry // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2010; XII (3): 6–15.
3. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.* Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 13 (2): 6–20.
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S. Progress in organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. 3rd report of National Registry // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2011; XIII (2): 6–20.
4. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.* Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 г. IV сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (3): 6–18.
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.V., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011. IV report of National Registry // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; XIV (3): 6–18.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ КАК МЕТОД МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СЕРДЦА

Попцов В.Н.¹, Спирина Е.А.¹, Сaitгареев Р.Ш.¹, Шумаков Д.В.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Слободяник В.В.¹, Минина М.Г.³, Пчельников В.В.¹, Еремеева О.А.¹, Лавренов П.Г.¹

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

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

³ Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения г. Москвы (руководитель центра – к. м. н. М.Г. Минина), Российская Федерация

Цель. Оценка эффективности применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве средства предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложной пересадке сердца. **Материалы и методы.** 17 реципиентам (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте 16–66 ($40,1 \pm 4,2$) лет выполнена двухэтапная трансплантация сердца с использованием периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения. Во всех случаях использовали канюляцию открытым хирургическим способом из бедренного доступа. Для забора венозной крови использовали венозную канюлю (21–25 Fr), для возврата крови – артериальную канюлю (15–19 Fr), для селективной перфузии нижней конечности использовали отдельную артериальную канюлю или однопросветный сосудистый катетер размером 8 или 10 F. **Результаты.** Продолжительность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) перед трансплантацией сердца составила 81 ± 17 ч. Обеспечивали объемную скорость экстракорпорального кровотока $4,8 \pm 0,6$ л/мин, или $2,63 \pm 0,04$ л/мин/м², газоток $4,8 \pm 0,6$ л/мин, FiO₂ $0,86 \pm 0,07$. У 13 пациентов (76,5%) применение ВА ЭКМО было продолжено в послеоперационном периоде в течение $4,3 \pm 0,5$ суток, на $6,7 \pm 0,8$ сутки они были переведены из ОРИТ и в последующем выписаны из стационара на $32,3 \pm 4,6$ сутки после трансплантации сердца. 4 (23,5%) пациента умерли, в том числе 3 – на фоне послеоперационного применения ВА ЭКМО. Причинами летального исхода в 3 случаях были сепсис и полиорганная недостаточность, в одном случае внезапная остановка сердечной деятельности. **Заключение.** Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация является перспективным методом предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у реципиентов с жизнеугрожающей декомпенсацией сердечной деятельности.

Ключевые слова: трансплантация сердца, ЭКМО.

PERIPHERAL VENO-ARTERIAL ECMO AS MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT BEFORE HEART TRANSPLANTATION

Poptsov V.N.¹, Spirina E.A.¹, Saitgareev R.S.¹, Shumakov D.V.¹, Zakharevitch V.M.^{1, 2}, Slobodyannik V.V.¹, Minina M.G.³, Pchelnikov V.V.¹, Eremeeva O.A.¹, Lavrenov P.G.¹

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

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

³ Coordinator Centre of Organ's Donation, Department of Health (Head – cand. of sci M.G. Minina), Moscow, Russian Federation

Aim of our clinical study was evaluation own initial experience of high-urgency orthotopic heart transplantation (OHT) in recipients, who were bridged on peripheral Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO). **Materials and methods.** In this study was included 17 patients (14/3 M/F, age 16–66 ($40.1 \pm$

4.2 yrs)) who underwent OHT while on peripheral ECMO support. In all cases we used peripheral surgical cannulation technique via femoral vessels – arterial cannula 15–19 Fr, venous cannula – 21–25 Fr, arterial cannula or vascular catheter 8–10 Fr for antegrade leg's perfusion. **Results.** Duration Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation before OHT was 81 ± 17 h. VA ECMO support was blood flow 4.8 ± 0.6 l/min or $2.63 \pm 0/04$ l/min/m², gas flow 4.8 ± 0.6 l/min, FiO₂ 0.86 ± 0.07 . Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation support was continued in “protective mode” (blood flow 1.9 ± 0.2 l/min) 4.3 ± 0.5 days after OHT. Thirteen patients (76.4%) were weaned from VA ECMO successfully and survived to be discharged. ICU and hospital LOS after orthotopic heart transplantation was respectively 6.7 ± 0.8 and 32.3 ± 4.6 days in group of survived patients. The reasons of a lethal outcome (n = 4, 23.5%) were sepsis and multiorgan failure (n = 3), sudden cardiac arrest (n = 1). **Conclusion.** Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation is a favorable short-term method of circulatory support in patients who needed in high-urgency heart transplantation.

Key words: heart transplantation, ECMO.

ВВЕДЕНИЕ

Применение временной механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца с острой и быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, остается единственным способом восстановления системной гемодинамики, что обеспечивает сохранение жизнеспособности организма и оставляет перспективы для последующего выполнения трансплантации сердца (ТС) [1, 2]. За время развития программы ТС были предложены различные системы и схемы проведения временной механической поддержки кровообращения перед ТС [3]. В последние годы возрос интерес к использованию вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО), как метода экстракорпоральной поддержки жизни (extracorporeal life support, ECLS) и одного из вариантов временного вспомогательного кровообра-

щения (ВК) у потенциальных реципиентов сердца [4]. Отдельные трансплантационные центры демонстрируют высокий процент дотрансплантационного использования ВА ЭКМО и последующего успешного выполнения пересадки сердца у наиболее тяжелой категории реципиентов сердца, нуждавшихся в ургентной ТС [5]. Недавно опубликованные сообщения и клинические исследования показывают положительные стороны периферической методики проведения ВА ЭКМО, а также указывают на возможные осложнения и ограничения использования этого метода ВК у потенциальных реципиентов сердца и других категорий кардиохирургических больных [6, 7].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения периферической ВА ЭКМО в качестве средства предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложной пересадке сердца.

Попцов Виталий Николаевич – д. м. н., проф., заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Спирина Екатерина Александровна* – врач анестезиолог-реаниматолог того же центра. *Саитгареев Ринат Шакирьянович* – д. м. н., проф., зав. отделом кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Шумаков Дмитрий Валерьевич* – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, зав. отделением сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения, сложных нарушений ритма сердца и электростимуляции того же центра. *Захаревич Вячеслав Мефодиевич* – д. м. н., врач-кардиохирург того же центра. *Слободяник Владимир Владимирович* – врач-кардиохирург того же центра. *Минина Марина Геннадьевна* – к. м. н., руководитель Московского координационного центра органного донорства Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация. *Пчельников Виталий Валерьевич* – врач анестезиолог-реаниматолог того же центра. *Еремеева Ольга Александровна* – врач анестезиолог-реаниматолог того же центра. *Лавренов Павел Геннадьевич* – врач анестезиолог-реаниматолог того же центра.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: +7 (963) 644 96 39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

Poptsov Vitaliy Nicolaevitch – doct. of med. sci., prof., Head of Anesthesia and Intensive Care Department, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Spirina Ekaterina Aleksandrovna* – physician anesthesiologist, at the same center. *Saitgareev Rinat Shakirianovich* – doct. of med. sci., prof., Head of Cardiac Surgery and Heart – Lung Transplantation Department, at the same center. *Shumakov Dmitriy Valerievich* – doct. of med. sci., prof., corresponding member of RAMSci, Head of Cardiac Surgery, circulatory support complex arrhythmias and pacing Department, at the same center. *Zakharevich Vyatheslav Mefodieovich* – doct. of med. sci., physician heart surgeon, at the same center. *Slobodyannik Vladimir Vladimirovich* – physician heart surgeon, at the same center. *Minina Marina Gennadievna* – cand. of med. sci., Head of Coordinator Centre of Organ's Donation, Department of Health, Moscow. *Pchel'nikov Vitaliy Valerievich* – physician anesthesiologist, at the same center. *Eremeeva Olga Aleksandrovna* – physician anesthesiologist, at the same center. *Lavrenov Pavel Genadievich* – physician anesthesiologist, at the same center.

For correspondence: Poptsov Vitaliy Nicolaevitch. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: +7 (963) 644 96 39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа применения периферической ВА ЭКМО в качестве моста к ТС начата в январе 2011 г. За анализируемый период выполнено 125 ТС (39 – 2011 г., 63 – 2012 г., 23 – январь – март 2013 г.), в том числе у 17 (13,6%) реципиентов (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 16 до 66 ($40,1 \pm 4,2$) лет – двухэтапная ТС, при которой периферическая ВА ЭКМО использована в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения.

Основной патологией у 12 из 17 (70,5%) реципиентов явилась дилатационная кардиомиопатия, у 2 (11,8%) – ИБС, у 2 (11,8%) – необратимая дисфункция сердечного трансплантата (табл. 1). На основании данных исследования центральной гемодинамики, предшествовавшего включению пациентов в лист ожидания, ЛГ IA ст. (классификация НИИТиЮ) диагностировали у 10 (58,9%) реципиентов, IB ст. – у 7 (41,1%). При этом значение транспульмонального градиента составило $12,6 \pm 1,9$ мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления – $4,5 \pm 1,3$ ед. Вуда.

Показаниями к началу применения периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца считали прогрессирующую жизнеугрожающую декомпенсацию сердечной недостаточности, клинико-лабораторными проявлениями которой являлись: систолическое АД < 90 мм рт. ст., среднее

АД < 60 мм рт. ст., давление правого предсердия (ДПП) > 10 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) > 25 мм рт. ст., индексированный ударный объем (ИУО) < 25 мл/м², сердечный индекс (СИ) < 1,8 л/мин/м², допамин/добутамин > 7,5 мкг/кг/мин или потребность в адреналине, олигурия (< 1,0 мл/кг/ч за последние 6 ч), креатинин > 120 мкмоль/л, мочевины > 12 ммоль/л, об. билирубин > 30 мкмоль/л, лактат крови > 4 ммоль/л, нарастание общей слабости, акроцианоз (как проявление нарушения периферической микроциркуляции), одышка в покое (как проявление нарастающей левожелудочковой недостаточности), наличие жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма (пароксизмальная форма желудочковой тахикардии), частое срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, наличие эпизода эффективных реанимационных мероприятий (непрямой массаж сердца, наружная электрическая дефибрилляция), ФИ ЛЖ < 20%. При принятии решения о постановки системы периферической ВА ЭКМО как метода вспомогательного кровообращения учитывалась возможность дальнейшего усугубления клинического состояния пациента и развития остановки кровообращения.

Для проведения периферической ВА ЭКМО использовали экстракорпоральный контур с гепариновым покрытием (Bioline Coating), состоящий из венозной дренажной канюли, венозной магистралы, насоса крови, мембранного оксигенатора, артериальной магистралы и артериальной возвратной канюли. Размер венозной и артериальной магистралей во всех наблюдениях составил 3/8". Для проведения ВА ЭКМО использовали системы вспомогательного кровообращения RotoFlow Console и Cardiohelp-i (производитель Maquet), в качестве насоса крови – отдельный (для RotoFlow Console) или встроенный (для Cardiohelp-i) центрифужный насос (производитель Maquet) объемом заполнения 32 мл. С целью осуществления экстракорпорального газообмена применили полиметилпептиновый мембранный оксигенатор: PLS (площадь поверхности газообмена 1,8 м², площадь поверхности теплообмена 0,4 м², первичный объем заполнения 215 мл, производитель Maquet) или HLS (площадь поверхности газообмена 1,8 м², площадь поверхности теплообмена 0,4 м², первичный объем заполнения 240 мл, производитель Maquet). Заполнение контура ВА ЭКМО производили раствором Plasmalyte (Baxter) с добавлением 2500 Ед нефракционированного гепарина. Общий объем заполнения контура ВА ЭКМО вместе с оксигенатором составил в среднем 585–600 мл. Для поддержания оптимального температурного режима во время проведения ВА ЭКМО использовали экстракорпоральное теплообменное устройство Heater Unit 35 (производитель Maquet). Для до-

Таблица 1

Дооперационная клиническая характеристика реципиентов сердца с предтрансплантационной ВА ЭКМО

Показатель	
Кол-во	17
Пол:	
муж	14 (82,4%)
жен	3 (17,6%)
Возраст, лет	16–66 ($40,1 \pm 4,2$)
Основное заболевание:	
ДКМП	10 (70,5%)
ИБС	2 (11,8%)
поздняя дисфункция трансплантата	3 (17,6%)
Предтрансплантационная ЛГ	
IA	10 (70,5%)
IB	7 (29,5%)
ТПГ, мм рт. ст.	$12,6 \pm 1,9$
ОЛСС, ед. Вуда	$4,5 \pm 1,3$
Сахарный диабет	2 (11,6%)
ХОБЛ	1 (5,8%)
АГ	4 (23,5%)
Мультифокальный атеросклероз	1 (5,8%)

Примечание. ЛГ – легочная гипертензия; ТПГ – транспульмональный градиент; ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия.

зирования подачи газовой воздушно-кислородной смеси (л/мин) и содержания в ней O₂ использовали смеситель газов со встроенным ротаметром Blender 1085 (производитель Medin). С целью дополнительного контроля за объемной скоростью кровотока по различным отделам экстракорпорального контура (венозная магистраль, артериальная магистраль, левопредсердная дренажная магистраль) применяли ультразвуковой флоуметр Nova Flow Ultrasonic Flowcomputer (производитель Novalung).

Во всех наблюдениях периферическую канюлюцию производили открытым хирургическим способом из бедренного доступа в условиях общей анестезии, включавшей проведение ИВЛ через интубационную трубку. Для забора венозной крови в экстракорпоральный контур использовали однопросветную венозную периферическую канюлю (производитель Medtronic или Maquet) размером 21, 23 или 25 F, под транспищеводным эхокардиографическим контролем устанавливаемую через бедренную вену в нижнюю полую вену на уровне 3–5 см ниже ее впадения в правое предсердие. Такое расположение венозной ЭКМО-канюли без проникновения в полость правого предсердия было обусловлено необходимостью избежать интерференции с венозной канюлей контура ИК, также устанавливаемой в нижнюю полую вену, и предупредить возможность засасывания воздуха в контур ЭКМО при вскрытии просвета правого предсердия во время выполнения ТС. Для возврата артериализованной крови использовали артериальную периферическую канюлю (производитель Medtronic или Maquet) размером 15, 17 или 19 F, устанавливаемую через общую бедренную артерию в восходящем, ретроградном направлении. С целью профилактики ишемии нижней конечности производили ее селективную перфузию через отдельную артериальную

канюлю или однопросветный сосудистый катетер размером 8 или 10 F, устанавливаемый в просвет наружной бедренной артерии на глубину 5–8 см. В первых 6 наблюдениях сосудистые канюли выводили через операционную рану, в последующем использовали методику туннелирования и выведение канюль через отдельные контраппертурные отверстия (рис. 1). Для периферической канюляции использовали бедренные сосуды с одной стороны.

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

Клинико-инструментальными критериями адекватной разгрузки левых отделов сердца при проведении периферической ВА ЭКМО являлись: отсутствие ощущения затрудненного дыхания (диспноэ) на фоне самостоятельного дыхания, отсутствие рентгенологических признаков интерстициального или альвеолярного отека легких (феномен «белые» легкие), ЗДЛА < 18 мм рт. ст. Для предупреждения объемной перегрузки ЛЖ использовали следующие методические подходы: поддержание адекватной объемной скорости экстракорпорального кровотока, обеспечивающей волевическую разгрузку правого предсердия (ДПП < 5 мм рт. ст.); проведение активной дегидратационной терапии с целью устранения гипervолемии (диуретическая терапия; ультрафильтрация на фоне проведения заместительной почечной терапии); сохранение кардиотонической терапии; механическая разгрузка левых отделов сердца (транссептальное дренирование левого предсердия, дренирование полости ЛЖ из стернотомного доступа) (рис. 2, 3).



Рис. 1. Канюляция бедренных сосудов при проведении периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации



Рис. 2. Чрескожная трансфеморальная канюляция левого предсердия (транспищеводное ЭХОКГ-исследование)

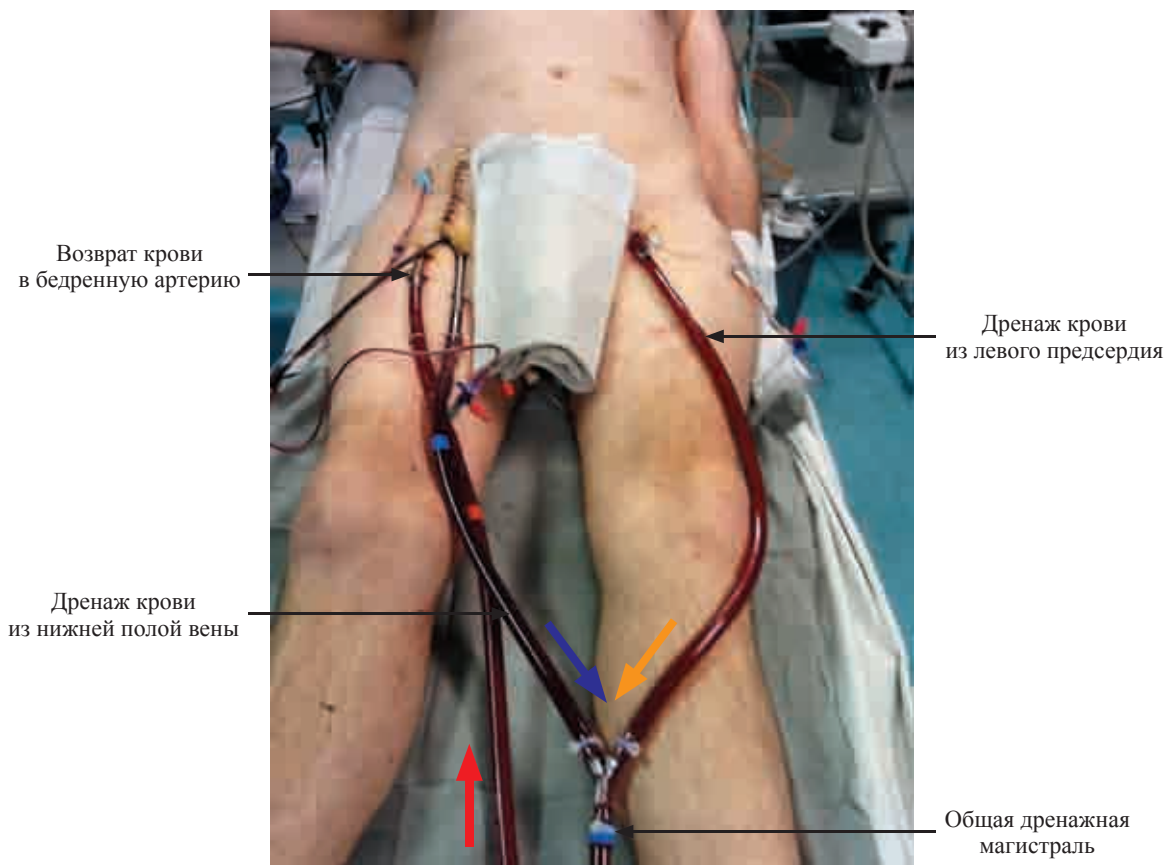


Рис. 3. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, дополненная дренированием левого предсердия (внешний вид)

Во всех наблюдениях применение ВА ЭКМО было продолжено на всех этапах хирургического вмешательства при ТС. Во время проведения ИК объемную скорость кровотока по контуру ЭКМО поддерживали на уровне 0,7–1,2 л/мин, таким образом, чтобы суммарная скорость экстракорпорального кровотока (ИК+ВА ЭКМО) составляла 2,5–2,6 л/мин. ИК проводили по традиционной методике в условиях умеренной гипотермии.

Гемодинамическими показаниями к продолжению ВА ЭКМО после ТС в «протективном» или «охранительном» режиме (объемная скорость кровотока 1,5–2,0 л/мин) считали: АД ср. > 60 мм рт. ст., ДПП < 12 мм рт. ст., ЗДЛА < 15 мм рт. ст., СИ > 2,5 л/мин/м², допамин и/или добутамин < 10 мкг/кг/мин, адреналин < 50 нг/кг/мин, ФИ ПЖ > 15%, ФИ ЛЖ > 50%, отсутствие значимых эхокардиографических проявлений нарушения сократительной способности правого и/или левого желудочков сердца по данным транспеищеводной или трансторакальной ЭХОКГ (по результатам теста со снижением производительности насоса крови до уровня ≈ 1 л/мин).

Гемодинамическими показаниями к продолжению применения ВА ЭКМО в «лечебном» режиме (кровоток > 2,0 л/мин) после ТС считали значимые

гемодинамические и эхокардиографические проявления дисфункции сердечного трансплантата: АД ср. < 60 мм рт. ст., ДПП > 12 мм рт. ст., ЗДЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м², допамин и/или добутамин > 10 мкг/кг/мин, адреналин > 50 нг/кг/мин, ФИПЖ < 15%, ФИ ЛЖ < 50%, наличие значимых эхокардиографических проявлений нарушения сократительной способности правого и/или левого желудочков сердца по данным транспеищеводной или трансторакальной ЭХОКГ (по результатам теста со снижением производительности насоса крови до уровня ≈ 1 л/мин).

Гемодинамическими показаниями к прекращению применения ВА ЭКМО после ТС считали стойкое восстановление насосной функции сердечного трансплантата, на что указывали: АД ср. > 70 мм рт. ст., ДПП < 12 мм рт. ст., ЗДЛА < 15 мм рт. ст., СИ > 2,5 л/мин/м², допамин и/или добутамин < 7,5 мкг/кг/мин, адреналин < 25 нг/кг/мин, отсутствие нарушений глобальной сократимости ЛЖ (ФИ ЛЖ > 60%) и ПЖ на фоне снижения объемной скорости экстракорпорального кровотока до 0,8–1,0 л/мин в течение 10–15 мин. Кроме того, при принятии решения о прекращении ВА ЭКМО в раннем посттрансплантационном периоде учитывали отсутствие грубых нарушений газообменной функ-

ции легких и в потребности в экстракорпоральном газообмене.

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

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

Для объективизации проведения процедуры ВА ЭКМО регистрировали также давление между венозной канюлей и насосом крови (P₁, мм рт. ст.), между насосом крови и оксигенатором (P₂, мм рт. ст.), между оксигенатором и артериальной канюлей (P₃, мм рт. ст.), градиент давления на мембранном оксигенаторе (ΔP₃-P₂, мм рт. ст.), объемную скорость экстракорпорального кровотока (л/мин), индексированную объемную скорость экстракорпорального кровотока (л/мин/м²), скорость обращения (оборотов) центрифужного насоса (оборотов/мин), объемную скорость дренирования крови по дополнительной дренажной канюле, установленной через межпредсердную перегородку в левое предсердие (л/мин). Регистрировали объемную скорость (л/мин) подачи газовой смеси, поступающей в оксигенатор, и значение ее FiO₂, величины которых

Таблица 2

Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы до и на фоне проведения ВА ЭКМО (n = 17)

Параметр	До ВА ЭКМО	На фоне ВА ЭКМО		
		1-е сутки	Перед ОТС	
Нв, г/л	15,4 ± 3,3	12,5 ± 1,7	10,5 ± 1,9	
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,87 ± 0,42	3,41 ± 0,61	3,12 ± 1,2	
Общ. белок, г/л	55,1 ± 2,1	65,4 ± 1,4*	75,3 ± 2,1*	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	222 ± 8	189 ± 4*	123 ± 6*	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,1 ± 3,2	11,7 ± 1,7	8,3 ± 1,5	
Лейкоциты	палочкоядерные, %	10 ± 1,2	9 ± 1,1	6 ± 2,1
	сегментоядерные, %	73 ± 2,5	69 ± 2,1	63 ± 3,3
	лимфоциты, %	8 ± 1,4	11 ± 1,7	16 ± 1,7
	моноциты, %	7 ± 1,5	9 ± 1,5	14 ± 2,2
	эозинофилы, %	1 ± 0,5	1 ± 0,6	1 ± 0,5
	базофилы, %	1 ± 0,5	1 ± 0,6	1 ± 0,5
Общ. билирубин, мкмоль/л	61 ± 5	56 ± 3	41 ± 4*	
АЛТ, ед./л	35 ± 4	31 ± 5	26 ± 2*	
АСТ, ед./л	65 ± 7	59 ± 3	38 ± 4*	
Мочевина, ммоль/л	22 ± 2	16 ± 1*	13 ± 4*	
Креатинин, мкмоль/л	175 ± 23	162 ± 9	114 ± 4*	
ПИ, %	54 ± 5	66 ± 3*	73 ± 5*	
МНО	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2*	
АЧТВ, с	31 ± 4	53 ± 2*	56 ± 3*	
АВСК, с	105 ± 2	153 ± 5*	149 ± 3*	
Фибриноген, мг/л	3493 ± 89	3368 ± 74	3231 ± 75	

Примечание. * – достоверность отличия (p < 0,05) по сравнению с этапом «до ВА ЭКМО»; ПИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АВСК – активированное время свертывания крови.

Таблица 3

Параметры проведения ВА ЭКМО у реципиентов сердца с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения (n = 17)

устанавливались в соответствии с необходимостью поддержания оптимального уровня оксигенации артериальной крови (PaO₂) в верхней и нижней частях тела и уровня PaCO₂.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 15 из 17 пациентов постановака периферической ВА ЭКМО выполнена в условиях операционной, у 2 – в ОРИТ после успешно проведенной сердечно-легочной реанимации. Все пациенты после постановаки ВА ЭКМО были переведены на самостоятельное дыхание. Экстубацию трахеи произвели у 14 (82,4%) из 17 пациентов на операционном столе через 32 ± 7 мин после окончания постановаки ВА ЭКМО, у 3 (17,6%) – в ОРИТ через 4,9 ± 0,3 ч.

В 1-е сутки параметры ВА ЭКМО составили: объемная скорость экстракорпорального кровотока 4,91 ± 0,11 л/мин, или 2,63 ± 0,04 л/мин/м², газоток 3,2 ± 0,4 л/мин, FiO₂ 0,73 ± 0,06 (табл. 3). В дальнейшем показатели проведения ВА ЭКМО существенно не изменились. После начала экстракорпорального кровообращения отметили увеличение (p < 0,05) АД ср., уменьшение (p < 0,05) ДПП, ДЛА ср., ЗДЛА, объемных характеристик правого и левого желудочков, снижение (p < 0,05) дозировок кардиотонических препаратов (табл. 4). Улучшению системной гемодинамики сопутствовали позитивные изменения КОС и тканевого метаболизма, в частности коррекция метаболического ацидоза и гиперлактатемии (табл. 5).

В процессе предтрансплантационного применения периферической ВА ЭКМО у 5 (29,4%) из 17 реципиентов применили заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом непрерывной вено-венозной гемфильтрации, использование которой было направлено на устранение выраженной гиперволемии и гипергидратации, резистентной к высоким дозировкам диуретических препаратов, а также на коррекцию клинико-лабораторных проявлений острой/хронической почечной дисфункции (креатинин 195 ± 6 мкмоль/л, мочевины 26 ± 2 ммоль/л),

Параметр	Периферическая ВА ЭКМО	
	1-е сутки	Перед ТС
Обороты centrifужного насоса, 1/мин	3810 ± 107	3611 ± 159
Q, л/мин	4,91 ± 0,11	4,74 ± 0,06
Q, л/мин ²	2,63 ± 0,04	2,54 ± 0,02
Дренаж ЛП, л/мин (n = 4)	1,77 ± 0,09	1,73 ± 0,05
Дренаж ЛП, л/мин/м ² (n = 4)	0,94 ± 0,05	0,92 ± 0,03
Газоток, л/мин	3,2 ± 0,4	4,4 ± 0,6
FiO ₂ (ЭКМО)	0,76 ± 0,03	0,83 ± 0,05
P ₁ , мм рт. ст.	-92 ± 4	-95 ± 7
P ₂ , мм рт. ст.	271 ± 12	285 ± 13
P ₃ , мм рт. ст.	246 ± 10	256 ± 9
ΔP ₂ -P ₃ , мм рт. ст.	25 ± 4	29 ± 4

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

Таблица 4

Показатели системной гемодинамики, насосной функции сердца и кардиотоническая терапия до и на фоне предтрансплантационного применения периферической ВА ЭКМО (n = 17)

Параметр	До ВА ЭКМО	На фоне ВА ЭКМО	
		1-е сутки	Перед ОТС
АД ср., мм рт. ст.	54 ± 3	83 ± 5*	79 ± 4*
ЧСС, 1/мин	128 ± 3	103 ± 3	87 ± 2
ДПП, мм рт. ст.	18 ± 3	6 ± 1*	5 ± 2*
ДЛА ср., мм рт. ст.	39 ± 4	23 ± 4*	20 ± 2*
ЗДЛА, мм рт. ст.	29 ± 6	16 ± 4*	14 ± 3*
СИ, л/мин/м ² (кровоток по малому кругу)	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
ФИ ПЖ, %	11 ± 2	13 ± 1	14 ± 2
ИКДОПЖ, мл/м ²	279 ± 19	107 ± 10*	86 ± 7*
Допамин, n (%) мкг/кг/мин	15 (88,2) 7,8 ± 0,5	13 (76,5) 4,2 ± 0,5*	12 (70,6) 3,5 ± 0,4*
Добутамин, n (%) мкг/кг/мин	6 (35,3) 6,9 ± 1,8	7 (41,1) 3,8 ± 0,7*	4 (23,5) 3,3 ± 0,4*
Адреналин, n (%) нг/кг/мин	3 (17,6) 54 ± 11	0 0	0 0

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

Таблица 5
Показатели газового и электролитного состава крови, КОС и метаболизма до и на фоне проведения ВА ЭКМО (n = 17)

Параметр	До ВА ЭКМО	На фоне ВА ЭКМО	
		1-е сутки	Перед ОТС
PaCO ₂ , мм рт. ст.	43,5 ± 0,9	35,7 ± 2,3*	33,4 ± 1,6*
PaO ₂ (бедренная артерия), мм рт. ст.	124 ± 5	297 ± 14*	253 ± 12*
PaO ₂ /FiO ₂ (до начала ВА ЭКМО)	248	–	–
SaO ₂ (бедренная артерия), %	98,6 ± 0,4	99,7 ± 0,1	99,8 ± 0,1
PaO ₂ (лучевая артерия), мм рт. ст.	118 ± 5	104 ± 4*	123 ± 9
SaO ₂ (лучевая артерия), %	98,8 ± 0,3	97,7 ± 1,3	96,4 ± 0,7*
PaO ₂ (оксигенатор), мм рт. ст.	–	288 ± 9	248 ± 4#
SaO ₂ (оксигенатор), %	–	99,7 ± 0,1	99,6 ± 0,2
PvO ₂ (правое предсердие), мм рт. ст.	33,1 ± 2,2	39,2 ± 1,2*	40,3 ± 0,9*
SvO ₂ (правое предсердие), %	70,1 ± 3,1	78,7 ± 1,1*	79,4 ± 0,8*
pH _a	7,21 ± 0,41	7,49 ± 0,01*	7,45 ± 0,01*
BE _a , мм рт. ст.	–8,3 ± 3,3	0,5 ± 0,3*	0,4 ± 0,2*
Лактат крови, ммоль/л	8,3 ± 2,1	1,3 ± 0,4*	0,7 ± 0,3*
K ⁺ , ммоль/л	5,1 ± 0,7	3,7 ± 0,4*	3,9 ± 0,3*
Na ⁺ , ммоль/л	132 ± 2,1	135 ± 2,1	138 ± 2,3*

Примечание. * – достоверность отличия (p < 0,05) по сравнению с этапом «до ВА ЭКМО»; # – достоверность отличия (p < 0,05) по сравнению с этапом «1-е сутки на фоне ВА ЭКМО».

нарушений электролитного состава крови (K⁺ >5,0 ммоль/л, Na⁺ <130 ммоль/л), на профилактику развития синдрома полиорганной недостаточности. За время предтрансплантационной ЗПТ к моменту выполнения ТС отрицательный гемогидробаланс у этой категории реципиентов составил 19,1 ± 1,5 л.

С целью поддержания насосной функции и объемной разгрузки левого желудочка у всех пациентов после начала периферической ВА ЭКМО была продолжена кардиотоническая терапия, напряженность которой в целом уменьшилась по сравнению с периодом, предшествовавшим началу применения вспомогательного кровообращения. У 11 (64,7%) из 17 пациентов на фоне применения ВА ЭКМО и других лечебных мероприятий (кардиотоническая терапия, диуретическая терапия и/или ЗПТ) была достигнута адекватная объемная разгрузка левых отделов сердца и отсутствовали клинико-инструментальные проявления застоя крови в малом круге кровообращения. У этих пациентов уровень ЗДЛА составил 16 ± 3 мм рт. ст.

У 6 (35,3%) из 17 пациентов, несмотря на адек-

ватную разгрузку правых отделов сердца (ДПП < 4 мм рт. ст.) на фоне высокой объемной скорости экстракорпорального кровотока (>2,7 л/мин/м²) и проводимой дегидратационной терапии, сохранялся повышенный уровень ЗДЛА (29 ± 2 мм) и имелись клинико-рентгенологические признаки застоя крови в малом круге кровообращения с развитием интерстициального отека легких. У этих пациентов с целью объемной разгрузки левых отделов сердца произвели дренирование левого предсердия (ЛП) с помощью дополнительной дренажной канюли (17–19 F), установленной через бедренную вену и проведенной через межпредсердную перегородку (рис. 2, 3). Объем дополнительно дренированной в экстракорпоральный контур крови составил 1,8 ± 0,2 л/мин. На фоне активной механической разгрузки ЛП отметили снижение (p < 0,05) ЗДЛА до 14 ± 1 мм рт. ст. и полный регресс клинико-инструментальных проявлений застоя крови в малом круге кровообращения и отека крови.

Продолжительность предтрансплантационного применения ВА ЭКМО составила от 16 ч до 7 (4,2 ± 0,6) суток. За все время проведения ВА ЭКМО не наблюдали значимых нарушений в работе системы ВА ЭКМО, на что указывала оптимальная скорость производительности центрифужного насоса, газообменной функции мембранного оксигенатора, показателей давления в разных отделах экстракорпорального контура (P₁, P₂, P₃), градиента давлений на мембранном оксигенаторе (ΔP₂–P₃) (табл. 3). Ни одному из пациентов не потребовалось замены оксигенатора. Отсутствовало развитие клинически значимого (> 50 мг%) внутрисосудистого гемолиза.

Стойкое разрешение органной дисфункции, удовлетворительное клиническое состояние пациентов, стабильность работы системы периферической ВА ЭКМО, отсутствие клинически значимых осложнений на момент появления подходящего сердечного донора явились основанием к выполнению ТС. Всем обследованным реципиентам выполнили ортотопическую ТС, включая 3 (17,6%) ретрансплантации сердца. Использовали методику дистанционного забора сердечного трансплантата. Возраст сердечного донора (15 мужчин и 2 женщины) составил от 22 до 53 (40,1 ± 2,6) лет. Наибольшая за время кондиционирования дозировка допамина (n = 8, 47%) составила от 2 до 36 (13,7 ± 4,3) мкг/кг/мин, норадреналина (n = 5; 29,4%) – от 120 до 2000 (824 ± 320) нг/кг/мин, наименьшая для допамина (n = 4; 23,6%) и норадреналина (n = 7; 41,2%) соответственно 1,8 ± 0,8 мкг/кг/мин и 761 ± 324 нг/кг/мин. Основные ЭХОКГ-параметры, полученные при обследовании донора: аорта – 2,9 ± 0,1 см, ПЖ – 2,7 ± 0,1 см, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 0,7–1,8 (1,14 ± 0,06) см, КДР ЛЖ – 4,8 ± 0,1 см, КДО ЛЖ – 109 ± 5 мл, УО – 73 ± 5 мл,

ФИ ЛЖ – от 46 до 80 ($66,5 \pm 2,0$)%. При биохимическом исследовании выявили: КФК-МВ – от 44 до 248 (149 ± 26), натрийуретический пептид – от 48 до 1870 (363 ± 141) нг/мл, тропонин – от 0,01 до 0,4 ($0,08 \pm 0,04$) нг/мл.

Продолжительность анестезии составила $9,8 \pm 0,5$ ч, оперативного вмешательства – $6,2 \pm 0,3$ ч, ИК – 140 ± 10 мин, ишемии трансплантата – 154 ± 6 мин. Наибольшая за время наблюдения в посттрансплантационном периоде кардиотоническая терапия: допамин $7,1 \pm 0,6$ мкг/кг/мин ($n = 15$; 88,2%), добутамин $5,2 \pm 0,5$ мкг/кг/мин ($n = 10$; 58,8%), адреналин 78 ± 10 нг/кг/мин ($n = 17$; 100%). В 3 (17,6%) из 17 наблюдений была выполнена рестернотомия в связи с ранним послеоперационным кровотечением (>300 мл/ч). Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила от 1,5 до 11 ($7,2 \pm 1,5$) ч, 5 (29,4%) пациентов были активизированы в пределах 3 ч после окончания оперативного вмешательства.

У 4 (23,5%) ВА ЭКМО была прекращена непосредственно после окончания оперативного вмешательства. У 13 (76,5%) применение ВА ЭКМО было продолжено в послеоперационном периоде. Продолжительность послеоперационной ВА ЭКМО составила от 9 ч до 5 ($2,3 \pm 0,4$) суток. При этом у 6 из 13 реципиентов ВА ЭКМО применялась в качестве средства механической поддержки кровообращения при наличии гемодинамически значимых проявлений дисфункции сердечного трансплантата, у 7 из 13 реципиентов – в поддерживающем (протективном) режиме, продолжительностью не более 2 суток.

За периоперационный период, включавший постановку периферической ВА ЭКМО, выполнение ТС и удаление системы ЭКМО, объем трансфузионной терапии составил: эритромаасса – 1218 ± 263 мл, свежезамороженная плазма – 3854 ± 512 мл, тромбодиагностика – 513 ± 73 мл.

У 14 (82,4%) из 17 реципиентов использование ВА ЭКМО было успешно прекращено в раннем периоде после ТС. 13 (76,4%) из 17 реципиентов были переведены из ОРИТ на $6,7 \pm 0,8$ сутки и в последующем выписаны из стационара на $32,3 \pm 4,6$ сутки после ТС. Четыре (23,5%) пациента умерли, в том числе 3 – на фоне послеоперационного применения ВА ЭКМО. Причинами летального исхода являлись: сепсис и полиорганная недостаточность ($n = 3$), внезапная остановка сердечной деятельности ($n = 1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаток донорских сердец при возрастающей потребности в ТС, а также стремление уменьшить смертность потенциальных реципиентов от

декомпенсации при хронической сердечной недостаточности вынуждают все чаще прибегать к использованию различных методов вспомогательного кровообращения. В последние два десятилетия активно внедряется в клиническую практику применение имплантируемых систем длительного левожелудочкового (осевые и центрифужные насосы) и бивентрикулярного обхода (искусственное сердце), что позволяет в определенной мере решать проблему дотрансплантационной поддержки кровообращения у пациентов с выраженными проявлениями застойной сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии, при невозможности своевременного выполнения у них ТС из-за дефицита донорских органов [8]. При этом представляется сложным выбор оптимального метода ВК у пациентов с острой декомпенсацией сердечной деятельности и развивающейся полиорганной дисфункцией, у которых выполнение операции по имплантации систем длительной поддержки кровообращения сопряжено с высоким риском периоперационной летальности. Как показывает клинический опыт, в подобных ситуациях оправданным представляется использование временных систем вспомогательного кровообращения, установка которых не требует сложных и травматичных оперативных вмешательств.

Центральная или периферическая ВА ЭКМО как метод экстракорпоральной поддержки жизни все чаще используется для коррекции выраженных расстройств системной гемодинамики, развившихся после кардиохирургических вмешательств, при остром миокардите, а также на этапе ожидания ТС и выраженной, гемодинамически значимой ранней или отсроченной дисфункции сердечного трансплантата [4]. Кроме того, в последнее время появляются отдельные сообщения о применении ВА ЭКМО с целью гемодинамической поддержки при кондиционировании мультиорганных доноров, включая и наблюдения, где производился забор донорского сердца [9]. Основными направлениями применения ВА ЭКМО при реализации программы ТС являются: предтрансплантационная механическая поддержка кровообращения у потенциальных реципиентов с остро возникшими или быстро прогрессирующими расстройствами системной гемодинамики, резистентными к медикаментозной терапии; превентивное (заблаговременное) применение у реципиентов сердца с ожидаемым развитием тяжелой первичной дисфункции сердечного отторжения; коррекции ранней или отсроченной дисфункции сердечного трансплантата.

Одним из активно разрабатываемых направлений клинического применения ВА ЭКМО при реализации программы ТС является ее использование у потенциальных реципиентов в качестве механической

кой поддержки кровообращения перед трансплантацией. ВА ЭКМО позволяет обеспечить быстрое восстановление системной гемодинамики, поддержание адекватной перфузии основных органных систем, способствует профилактике развития или быстрому регрессу полиорганных расстройств, что делает реальным выполнение ТС у этой наиболее тяжелой категории потенциальных реципиентов сердца [10]. Отдельные клинические наблюдения демонстрируют успешность выполнения ТС у больных, у которых ВА ЭКМО была использована как средство сердечно-легочной реанимации и последующего механического моста к ТС [10–12].

Анализ предтрансплантационного применения ВК показывает увеличение использования не только имплантируемых систем (ОЛЖ, ИС), но и систем временной поддержки кровообращения, в том числе ВА ЭКМО) (рис. 4). По данным 27-го ежегодного регистра международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT), использование ВА ЭКМО как метода механической поддержки перед ТС на 2009 г. составляло менее 1% (от 0,3 до 0,7%) [13]. Кумулятивные данные, представленные в 29-м регистре ISHLT (2012 г.), демонстрируют более чем 3-кратное увеличение применения ВА ЭКМО перед ТС за последние 5,5 года (2006–06.2011 гг.) по сравнению с более ранним периодом (1992–2000 гг.).

В настоящее время отдельные трансплантационные центры обладают значительным опытом использования ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов, который может быть полезен для изучения клиниками, начинающими применять в своей практике ВА ЭКМО, как один из методов экстракорпоральной поддержки жизни. Заслуживает внимания опыт выполнения ТС в госпитале Pitie-Salpetriere

(Париж, Франция), который, начиная с 2005 г., развивает программу ТС реципиентам, находящимся в ургентном листе ожидания (high-emergency waiting list) и нуждающихся в неотложной пересадке сердца [14]. За период с начала 2005 г. по конец 2010 г. 40% реципиентов (168 из 421) нуждались в ургентной ТС, при этом у 39,9% (67 из 168) из этой категории реципиентов, или 16% (67 из 421) от общего их количества, ВА ЭКМО была использована в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения. Сравнительный анализ не выявил ухудшения результатов 1- и 5-летней выживаемости реципиентов, несмотря на утяжеление предоперационного статуса реципиентов, предтрансплантационное применение ЭКМО и использование донорских сердец от доноров с расширенными критериями. Развитие программы ТС, включая дооперационное применение ЭКМО, позволило увеличить в этом трансплантационном центре количество ежегодно выполняемых ТС в среднем с 49 (2000–2004 гг.) до 70 (2005–2010 гг.). Chung и соавт. при анализе своего многолетнего опыта выполнения ТС (01.01.1995–01.08.2007 гг.) продемонстрировали, что у 44% (31 из 70) потенциальных реципиентов сердца, находившихся на механической поддержке методом ЭКМО, была затем выполнена успешная ТС [15].

Как показывает наш собственный опыт, увеличение объема ТС за последнее время сопровождалось и ростом количества ТС, выполненных после временной механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО (13,6% от общего количества трансплантаций). Предпосылками для столь широкого внедрения этого метода временной механической поддержки кровообращения перед ТС считаем: совершенствование методики постановки периферической ВА ЭКМО и тактики

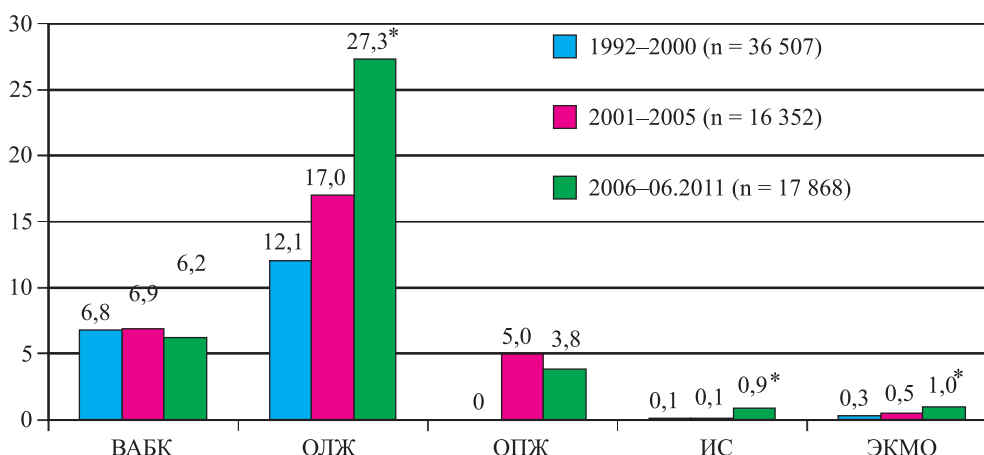


Рис. 4. Механическая поддержка кровообращения перед трансплантацией сердца (данные 29-го регистра ISHLT, 2010 г.). *Примечание.* ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ОЛЖ – обход левого желудочка; ОПЖ – обход правого желудочка; ИС – искусственное сердце; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; * – достоверность отличия ($p < 0,0001$) по сравнению с периодом 1992–2000 гг.

ведения потенциальных реципиентов, находящихся на ВК: наличие совершенного оборудования, отработка мини-хирургического доступа к бедренным сосудам, раздельная методика канюляции бедренной артерии, направленная на профилактику ишемии нижней конечности; ранняя активизация пациентов после начала ВК; оптимальная тактика гепаринизации, активная профилактика возможных инфекционных и неинфекционных осложнений; использование сердец от доноров с расширенными критериями; активная работа и помощь центров органного донорства для возможности своевременного выполнения ТС; совершенствование методики ведения в раннем послеоперационном периоде реципиентов с предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения и др.

Продолжительность предтрансплантационного применения ЭКМО может варьировать от нескольких часов до нескольких недель, определяясь клиническим статусом потенциального реципиента и наличием подходящего донорского сердца. По мнению многих авторов, продолжительность ЭКМО перед трансплантацией не должна превышать 7 дней. При этих сроках ее применения удастся на фоне механической поддержки кровообращения улучшить предоперационное состояние пациентов и избежать развития тяжелых осложнений (кровотечение, тромбоэмболии, инфекция, сепсис), которые могут негативно повлиять на течение посттрансплантационного периода или сделать выполнение самой трансплантации нецелесообразной [16]. Отдельные наблюдения демонстрируют успешность выполнения ТС и при более длительных сроках предоперационной ВА ЭКМО (например, 50 дней) [17].

При выборе метода проведения ЭКМО предпочтение отдается ее периферической методике, что связано с меньшей травматичностью процедуры постановки, меньшим риском геморрагических, инфекционных осложнений, возможностью более быстрой активизации пациентов и сохранением интактной грудной клетки, что имеет важное значение для последующего выполнения ТС и профилактики развития инфекционных осложнений со стороны операционной раны у пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии после трансплантации. Принципиальным при проведении периферической ВА ЭКМО остается профилактика ишемии нижней конечности, особенности при анатомически малых размерах бедренной артерии и предполагаемых длительных сроках экстракорпоральной поддержки жизни. Использование пункционного метода постановки периферических канюль у данной категории больных считаем нецелесообразным, так как эта методика может сопровождаться повышенным риском развития кровотечения из места постановки канюль, ишемии нижней конечности [18].

В своей клинической практике при периферической ВА ЭКМО во всех случаях используем хирургическую тактику раздельной канюляции и перфузии нижней конечности, что обеспечивает поддержание адекватного кровообращения и профилактику развития ишемии нижней конечности, особенно при длительных сроках проведения ВК.

Другой важной проблемой применения ЭКМО в качестве экстракорпоральной поддержки жизни у потенциальных реципиентов сердца является адекватная гемодинамическая разгрузка левого желудочка, которая может потребовать выполнения дополнительных инвазивных процедур, направленных на уменьшение его линейных и объемных характеристик, снижение левожелудочкового конечно-диастолического давления, левопредсердного давления и устранение застоя крови в малом круге кровообращения [18–20]. В 6 (35,3%) из 17 наблюдений мы применили собственную, оригинальную методику декомпрессии левых отделов сердца путем установки дополнительной дренажной канюли в левое предсердие из трансфеморального доступа, что обеспечило уменьшение давления в левом предсердии, разгрузку малого круга и регресс клинико-инструментальных проявлений отека легких.

Одним из перспективных направлений применения ЭКМО при подготовке к ТС является ее использование в качестве первого, непродолжительного этапа механической поддержки кровообращения с последующим переходом на имплантируемые или паракорпоральные системы одно- или двухжелудочкового обхода или на искусственное сердце. Данное направление получило название двухэтапного механического моста при ТС (*mechanical bridge to mechanical bridge*, или *double mechanical bridges*) [16]. Подобная тактика может быть оправданной у пациентов, у которых на фоне выраженной декомпенсации кровообращения, полиорганных нарушений, астенизации и других расстройств имплантация систем вспомогательного кровообращения или выполнение ТС сопряжено с высоким риском. В данной ситуации постановка системы ЭКМО создает гемодинамические условия для стабилизации и улучшения клинического состояния пациентов, что предопределяет успешность последующих оперативных вмешательств. Так, по данным Wang и соавт., в National Taiwan University Hospital в период с 05.1994 г. по 10.2000 г. у 10 (7,5%) из 134 реципиентов ТС была выполнена после двухэтапной механической поддержки, включавшей ВА ЭКМО и различные варианты ОЛЖ [16]. Во всех наблюдениях ТС оказалась успешной.

При рассмотрении вопроса о стратегии выполнения ТС реципиентам, находящимся на ЭКМО перед трансплантацией, необходимо принимать в расчет повышенный риск неблагоприятного исхода. Hong

и соавт. разработали шкалу риска ТС и показали, что среди всех методов предтрансплантационной механической поддержки кровообращения ЭКМО обладает одним из худших прогностических показателей, уступая в этом только обходу правого желудочка [21]. В этой связи представляется целесообразным выполнение ТС больным, находящимся на ЭКМО, от сердечных доноров с расширенными критериями, что в условиях имеющегося дефицита донорских органов соответствует принципу «high risk donor – high risk recipient» и исключает «нецелевое использование» оптимальных сердечных трансплантатов. Одним из отягчающих факторов выполнения ТС пациентам с предтрансплантационной ВА ЭКМО является повышенная интра- и послеоперационная кровопотеря, что требует проведения массивной трансфузионной терапии, повторных вмешательств (рестернотомий), повышает риск инфекционных и полиорганных расстройств, несвоевременность и неадекватность профилактики развития и активного лечения которых может привести к неблагоприятному исходу.

Выявленными предикторами неудовлетворительной результативности применения ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца являются: возраст старше 50 лет; проведение сердечно-легочной реанимации перед постановкой ЭКМО; выраженность полиорганных нарушений, соответствующая более чем 10 баллам по шкале SOFA на момент начала применения ЭКМО. Другими факторами неблагоприятного исхода при ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца считают также высокий индекс массы тела, наличие грибковой инфекции и массивность трансфузионной терапии [22]. В 2004 г. Chen и соавт. на основании своего опыта ЭКМО у 78 кандидатов на ТС предложили собственную шкалу оценки риска, основными факторами неблагоприятного исхода явились: легочная дисфункция; наличие генерализованной инфекции; метаболические расстройства (лактат крови > 3 ммоль/л); почечная дисфункция; высокий уровень креатинкиназы (более 10000 Ед./л) (Risk Factor Screening Scale (RFSS) [23]. Пациенты с суммарным количеством баллов более 7 имели неудовлетворительный прогноз.

В последнее время отмечено улучшение результатов ТС реципиентам с расширенными критериями, в том числе с предтрансплантационной ЭКМО. По данным группы трансплантации сердца, руководимой проф. А.О. Zuckermann из Университетской клиники (Вена, Австрия), по мере накопления опыта растет и результативность ТС, выполненных с использованием предоперационной ВА ЭКМО [24]. За последние годы выживаемость реципиентов с предтрансплантационной ЭКМО возросла с 31,2 до 62,5%.

Концепция превентивного интраоперационного применения ЭКМО у реципиентов сердца с ожидаемой (предполагаемой) неудовлетворительной первичной функцией сердечного трансплантата в связи с длительными (более 7 часов) сроками его консервации была предложена группой исследователей из Anzhen Hospital of the Capital Medical University (Пекин, КНР) [25]. Данный подход к превентивному применению ЭКМО при ОТС был реализован у 11 реципиентов сердца. У 86,4% реципиентов ЭКМО была успешно прекращена, 30-дневная и годовая выживаемость была достаточно высока и составила соответственно 81,8 и 72,7%. Поскольку применение ВА ЭКМО как метода предтрансплантационного ВК требует своевременности выполнения ТС, что приводит к необходимости более частого использования сердец от доноров с расширенными критериями, повышается риск развития гемодинамически значимой преходящей ранней дисфункции сердечного трансплантата. В этой связи начатая до ТС и продолженная после ее выполнения ВА ЭКМО выступает уже в качестве средства посттрансплантационной поддержки кровообращения. В нашем исследовании только в 4 (23,5%) наблюдениях имелись все условия для прекращения ВА ЭКМО сразу после окончания операции. У большинства реципиентов применение ВА ЭКМО было продолжено в раннем посттрансплантационном периоде, в том числе и как средства гемодинамической поддержки при выраженных проявлениях дисфункции сердечного трансплантата, что позволило обеспечить адекватность системного кровообращения на этапе восстановления насосной функции сердечного трансплантата.

Развитие программы предтрансплантационной поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО позволило в 76,4% добиться успешного выполнения ТС, что явилось результатом содружественной, скоординированной работы хирургических подразделений, отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и центров органного донорства, а также совершенствования методики осуществления периферической ВА ЭКМО в процессе ее проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация является перспективным и высокорезультативным методом предтрансплантационной механической поддержки кровообращения, что создает предпосылки для эффективного лечения потенциальных реципиентов с быстро прогрессирующей, жизнеугрожающей декомпенсацией сердечной деятельности при необходимости неотложного выполнения им пересадки сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шумаков Д.В., Толпекин В.А., Романов О.В. Вспомогательное кровообращение и искусственное сердце до и после пересадки сердца // Трансплантология: Руководство для врачей (под редакцией В.И. Шумакова), МИА. М., 2006: 252–265.
Shumakov D.V., Tolpekin V.A., Romanov O.V., Auxiliary blood circulation and artificial heart before and after a heart transplant // *Transplantologia. Rukovodstvo dla vrachey* (edited by Century I. Shumakov). MIA, Moscow, 2006: 252–265.
2. Bigdeli A.K., Deutsch M.-A., Beiras-Fernandez A. ECMO After Prolonged Cardiopulmonary Resuscitation as a Successful Bridge to Immediate Cardiac Retransplant in a 6-Year-Old Girl // *Exper. and Clin. Transplant.* 2012; 10: 186–189.
3. Stenlik J., Edwards L.R., Kucheryavaya A. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010 // *J. Heart. Lung. Transpl.* 2009; 29 (10): 1089–1103.
4. Fumagalli R., Bombino M., Borelli M. Percutaneous bridge to heart transplantation by venoarterial ECMO and transaortic left ventricular venting // *Int. J. Artif. Organs.* 2004; 27 (5): 410–413.
5. Chen Y.S., Ko W.J., Chi N.H. Risk factor screening scale to optimize treatment for potential heart transplant candidates under extracorporeal membrane oxygenation // *Am. J. Transplant.* 2004; Nov; 4 (11): 1818–1825.
6. Wang S.S., Ko W.J., Chen Y.S. Mechanical bridge with extracorporeal membrane oxygenation and ventricular assist device to heart transplantation // *Artif. Organs.* 2001; 25 (8): 599–602.
7. Gurbanov E., Meng X., Cui Y. Evaluation ECMO in adult cardiac transplantation: can outcomes of marginal donor hearts be improved? // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2011; 52 (3): 419–427.
8. Groemmer M., Aliabadi A.Z., Eskandary F.A. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiac transplantation: rescue or jinx? // *Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 15 (suppl. 2): S 122.
9. Hong K.N. Who is high-risk recipients? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant Donor and Recipient risk factors // *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92: 520–527.
10. D'Alessandro C., Laali M., Barreda E. Evolution of recipient and donor profiles in cardiac transplantation: single-centre ten-year experience // *Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 15 (suppl. 2): S 92.
11. Loisanche D., Hillion M. L., Deleuze P. Extracorporeal circulation with membrane oxygenation as a bridge to transplantation in cardiac surgical patients // *Transplant Proc.* 1987; 19 (5): 3786–3788.
12. Fux T., Svenarud P., Grinnemo K.H. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue of intractable ventricular fibrillation and bridge to heart transplantation // *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12 (3): 301–304.
13. Hsu Pj-Shun, Chen Gui-Jieng, Tsai Yi-Jieng Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 patients // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2010; 37: 328–333.
14. Yang H.Y., Lin C.Y., Tsai Y.T., Lee C.Y., Tsai C.S. Experience of heart transplantation from hemodynamically unstable brain-dead donors with extracorporeal support // *Clin. Transplant.* 2012; Jan. 26 (5): 792–796.
15. Ziembra E.A., John R. Mechanical circulatory support for bridge to decision: which device and when to decide // *J. Card. Surg.* 2010; 25 (4): 425–433.
16. Camboni D., Phillip A., Schimid C. Possibilities and limitations of a miniaturized long-term extracorporeal life support system as bridge to transplantation in a case with biventricular heart failure // *Interactiv Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8: 168–170.
17. Seib P.M., Faulkner S.C., Erickson C.C. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1999; 46 (2): 179–186.
18. Chung J.C., Tsai P.R., Chou N.K. Extracorporeal membrane oxygenation bridge to adult heart transplantation // *Clin. Transplant.* 2010; 24 (3): 375–380.
19. Frazier O.H. Mechanical circulatory support: new advances, new pumps, new ideas // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 14 (2): 178–186.
20. BarZiv S.M., McCrindle B.W., West L.J. Outcomes of pediatric patients bridged to heart transplantation from extracorporeal membrane oxygenation support // *ASAIO J.* 2007; 53 (1): 97–102.
21. Matsumiys G., Saitoh S. Extracorporeal assist circulation for heart failure // *Circ. J.* 2009; Suppl. A: A42–A47.
22. Ganslmeier P., Philipp A., Rupprecht L. Percutaneous cannulation for extracorporeal life support // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (2): 103–107.
23. Harmouche M., Flécher E., Abouliatim I. Heart transplantation for patients on high emergency list with or without extracorporeal membrane oxygenation support // *Ann. Cardiol. Angeiol.* 2011; 60 (1): 15–20.
24. Di Russo G.B., Clark B.J., Bridges N.D. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to cardiac transplantation // *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (3): 925–927.
25. Barth E., Durand M., Heylbroeck C. Rossi-Blancher M. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation // *Clin. Transplant.* 2012; 26 (3): 484–488.

РЕКОНСТРУКЦИЯ КЛАПАНОВ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЕГО ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ

Готье С.В.^{1, 2}, Саитгареев Р.Ш.¹, Попцов В.Н.¹, Шумаков Д.В.¹, Акопов Г.А.¹, Захаревич В.М.^{1, 2}, Кормер А.Я.¹, Спирина Е.А.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»

Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

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

Цель исследования: демонстрация собственного опыта ТС после реконструктивно-пластических вмешательств на атриовентрикулярных клапанах донорских сердец. **Методы и результаты.** За период с мая 2012 г. по март 2013-го было выполнено 3 такие процедуры реципиентам, нуждающимся в выполнении urgentной ТС и находящимся в клинике в статусе 1B по UNOS на инотропной поддержке, имеющим крайне неблагоприятный прогноз выживаемости без выполнения ТС. В одном случае было пересажено сердце после реконструкции ревматического митрального стеноза, а в двух других – после коррекции дегенеративной митральной недостаточности. Во всех трех случаях коррекция митрального порока была дополнена аннулопластикой трикуспидального клапана. Все оперированные пациенты были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. **Заключение.** Учитывая удовлетворительный непосредственный результат продемонстрированных наблюдений и наличие значительного опыта выполнения реконструктивных клапанных операций у кардиохирургических больных, ожидаемо увеличение пула приемлемых донорских органов за счет либерализации критериев отбора и возможности выполнения инновационных процедур реконструкции клапанного аппарата *ex vivo*.

Ключевые слова: трансплантация сердца, донорский орган, сердечная недостаточность, реконструкция клапанов сердца.

DONOR HEART VALVES RECONSTRUCTION BEFORE TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 2}, Saitgareev R.S.¹, Poptsov V.N.¹, Shumakov D.V.¹, Akopov G.A.¹, Zakharevich V.M.^{1, 2}, Kormer A.Y.¹, Spirina E.A.¹

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

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

Aim of study. The demonstration of our own experience in heart transplantation after valve reconstruction. **Methods and results.** From May 2012 to March 2013 3 mitral valve annuloplasties were performed to recipients, requiring urgent HT and having extremely unfavorable prognosis of survival without HT. The recipients were classified as United Network for Organ Sharing (UNOS) IB, and all of them were on inotropic support. In one case, HT was performed after reconstruction of rheumatic mitral stenosis, in two other cases – after degenerative mitral regurgitation. The technical aspects are reviewed of *ex-vivo* mitral and tricuspid valves repair with concomitant heart transplantation. All patients were discharged from the hospital having excellent postoperative recovery. **Conclusion.** Taking into consideration the demonstrated satisfactory result of surveillance and presence of significant experience in performing of reconstructive valve surgery among no-HT cardiosurgical patients, an increase in the pool of suitable donor organs is expected due to the liberalization of the selection criteria and the possibility of the innovative valve reconstruction procedures *ex vivo*.

Key words: heart transplantation, donor organ, congestive heart failure, heart valves reconstruction.

Трансплантация сердца (ТС) на сегодняшний день остается наиболее эффективным методом лечения больных с терминальной стадией сердечной

недостаточности. В настоящее время в США лист ожидания составляет ≈ 3000 кандидатов на ТС с ежегодной смертностью в листе ожидания $\approx 15\%$.

Число ТС, выполняемых в США за год, остается довольно постоянным и составляет ≈ 2500 [16]. Для сравнения: в РФ в 2011 году было выполнено 106 ТС, 38 из которых – в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ [1]. В 2012 году число ТС в нашем центре составило 61. Несмотря на это, достаточно большое количество донорских сердец остаются неиспользованными в связи с отказом от трансплантата по тем или иным причинам [6] на фоне все возрастающего числа urgentных реципиентов сердца, находящихся в статусе 1 A-B UNOS, в том числе и с применением систем механической циркуляторной поддержки (рис. 1).

Нередко отказы связаны с наличием какой-либо приобретенной патологии сердечного трансплантата, такой как поражение коронарных артерий, клапанного аппарата и т. д.

Учитывая сохраняющийся дефицит донорских органов, совершенствование хирургической техники, анестезиологического пособия и реанимационного подхода, в мировой литературе все чаще стали появляться сообщения о расширении показаний для так называемой «утилизации» донорских сердец [2–4, 14, 15, 17]. Подобная тенденция отмечается и в нашем Центре (рис. 2).

Редко, но все же встречаются сообщения о коррекции коронарной либо клапанной патологии донорских сердец [5, 7–13]. Описаны случаи успешной ТС после реконструкции митрального и трикуспидального клапанов [14–17], протезирования митрального [10] и аортального [12, 13] клапанов, АКШ артерий донорского сердца [11].

Целью данного сообщения является демонстрация собственного опыта ТС после реконструктивно-пластических вмешательств на атриовентрикулярных клапанах донорских сердец.

За период с мая 2012-го по март 2013 г. были выполнены 3 такие процедуры реципиентам, нуждающимся в выполнении urgentной ТС и находящимся в клинике в статусе 1B по UNOS на инотропной поддержке, имеющим крайне неблагоприятный прогноз выживаемости без выполне-

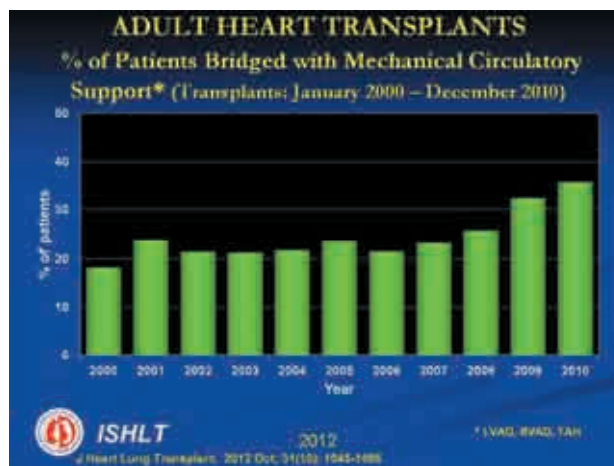


Рис. 1. Динамика количества ТС, выполняемых с применением превентивной механической циркуляторной поддержки (ISHLT 2012)

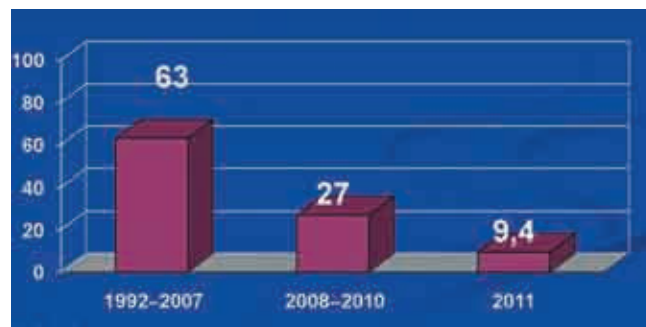


Рис. 2. Отказ от использования донорских сердец (1992–2011 гг.) в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, %

Готье Сергей Владимирович – академик РАМН, директор ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. *Сайтгареев Ринат Шакирьянович* – д. м. н., проф., зав. отделом кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., проф., зав. отделом анестезиологии-реанимации того же центра. *Шумаков Дмитрий Валерьевич* – член-корреспондент РАМН, д. м. н., проф., зав. 2-м кардиохирургическим отделением того же центра. *Акопов Григорий Александрович* – старший научный сотрудник кардиохирургического отделения № 1 того же центра. *Захаревич Вячеслав Мефодьевич* – д. м. н., главный научный сотрудник кардиохирургического отделения № 3 того же центра. *Кормер Аркадий Яковлевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник кардиохирургического отделения № 3 того же центра. *Спирина Екатерина Александровна* – врач анестезиолог-реаниматолог того же центра.

Для корреспонденции: Акопов Григорий Александрович. 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, 1. Тел. 8 926 277 10 49. E-mail: akopov79@mail.ru

Gautier Sergey Vladimirovich – academician, director of Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Saitgareev Rinat Shakiryayevich* – doct. of med. sci., prof., chief department of cardiosurgery and heart-lung transplantation at the same center. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – doct. of med. sci., prof., chief department of anesthesiology and reanimatology at the same center. *Shumakov Dmitry Valeryevich* – corresponding member of RAMSci, prof., chief department of cardiac surgery at the same center. *Akopov Grigoriy Aleksandrovich* – cand. of med. sci., senior research fellow at the same center. *Zakharevich Vyacheslav Mefodievich* – doct. of med. sci., Principal research fellow at the same center. *Kormer Arcadiy Yakovlevich* – cand. of med. sci., Principal research fellow at the same center. *Spirina Ekaterina Aleksandrovna* – anesthesiologist at the same center.

For correspondence: Akopov Grigoriy Aleksandrovich. Adress: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: 8 926 277 10 49. E-mail: akopov79@mail.ru

ния ТС. В одном случае было пересажено сердце после реконструкции ревматического митрального стеноза, а в двух других – после коррекции дегенеративной митральной недостаточности. Во всех трех случаях коррекция митрального порока была дополнена аннулопластикой трикуспидального клапана.

Клиническое наблюдение № 1

Реципиент Я., 56 лет. Предтрансплантационный диагноз: «ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая тромбированная аневризма ЛЖ. А-V блокада 1-й степени. Имплантация кардиовертера-дефибрилятора Maximo DR 7278 от 17.04.12 г. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. НК II Б. ФК IV по NYHA. Статус 1B по UNOS». Инотропная поддержка допаминотом в дозе 6 мкг/кг/мин.

Данные предтрансплантационных инструментальных исследований:

ЭКГ: Синусовый ритм. Блокада передней ветви ЛНПГ. Рубцовые изменения в передне-перегородочной, верхушечной, боковой стенках ЛЖ.

ЭхоКГ: Ao – 3,1; ЛП – 7,7 × 5,3; ПП – 7,2 × 4,2; ПЖ – 3,6; «SL»: КДО ЛЖ – 403; КСО ЛЖ – 375; УО – 28 мл; ФВ ЛЖ – 7%. Обширная тромбированная аневризма ЛЖ. Регургитация 2–3-й степени на митральном и трикуспидальном клапанах.

Перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ: визуализируется миокард резко увеличенного ЛЖ (КДО 430 мл) с достоверным снижением перфузии по передне-перегородочной, верхушечной и боковой стен-

кам. ФВ ЛЖ 5%. Центральная гемодинамика (табл. 1).

В качестве донора был рассмотрен мужчина 51 года со смертью мозга вследствие ОНМК, с сохранной насосной функцией сердца, имеющий ревматический стеноз митрального клапана (рис. 3). По данным ЭхоКГ площадь митрального отверстия составляла 0,7 см² (рис. 4).

В связи с крайне тяжелым и прогрессивно ухудшающимся состоянием реципиента было принято коллективное решение об использовании данного сердечного трансплантата после реконструкции либо протезирования митрального клапана донорского сердца.

04.05.2012 г. выполнена ортотопическая ТС по биатриальной методике.

Одновременно с подключением аппарата искусственного кровообращения и эксплантации собственного сердца реципиента ex vivo выполнена комиссуротомия за счет обеих комиссур, папиллотомия за счет обеих папиллярных мышц, плоскостная и краевая резекция створок митрального клапана, аннулопластика опорным кольцом «МедИнж-30» и аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вега донорского сердца (рис. 5–10).

По данным интраоперационной транстищеводной ЭхоКГ среднедиастолический градиент на митральном клапане составил 3,9 мм рт. ст., регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах не отмечено (рис. 11).

Интраоперационный и госпитальный периоды протекали гладко.

Таблица 1

Параметры центральной гемодинамики

Центральная гемодинамика	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ДЛА, мм рт. ст.	ДЗЛК, мм рт. ст.	ДПП, мм рт. ст.	СВ, л/мин	СИ, л/мин/м ²	ТПГ, мм рт. ст.	ОЛСС, ед. Вуда
Без NO	115/76	98	60/47/40	40	20	2,3	1,2	7	3



Рис. 3. Стеноз митрального клапана

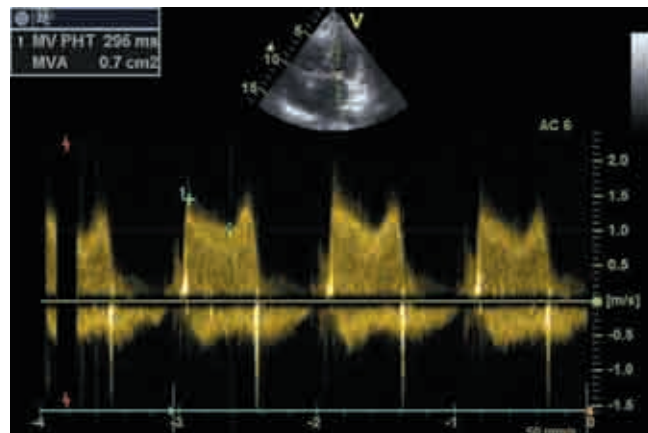


Рис. 4. Доплер-ЭхоКГ



Рис. 5. Сердце реципиента

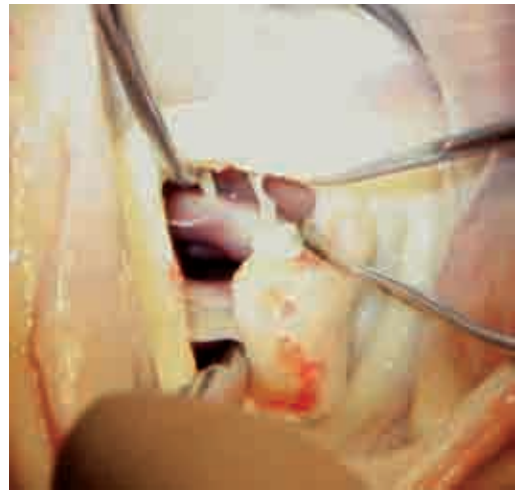


Рис. 6. Комиссуротомия

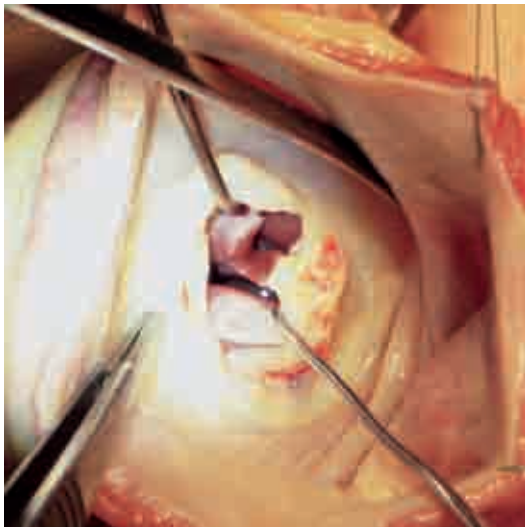


Рис. 7. Папиллотомия



Рис. 8. Имплантация опорного кольца

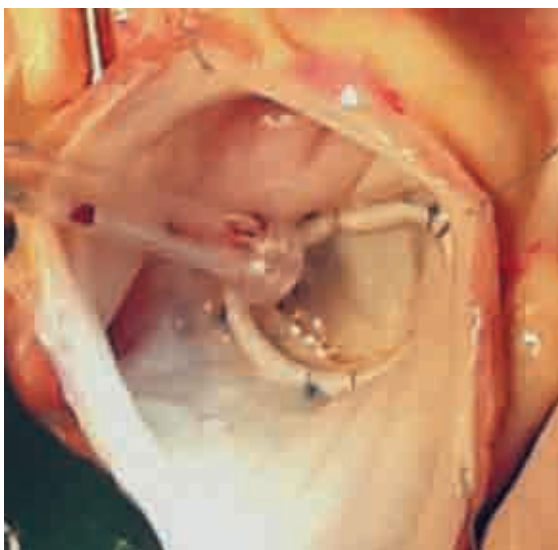


Рис. 9. Окончательный вид реконструированного клапана

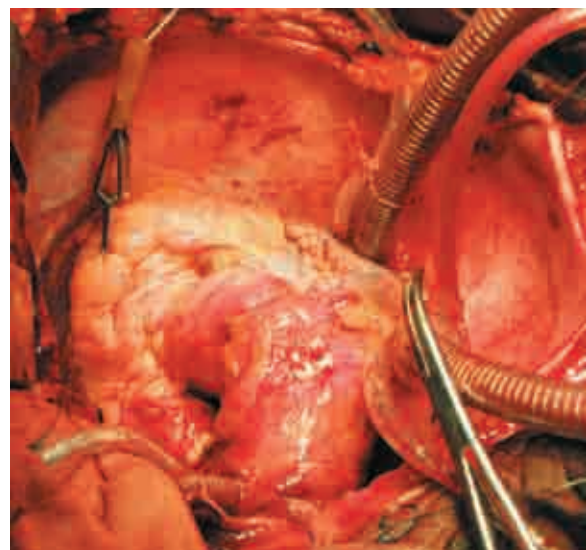


Рис. 10. Имплантированное донорское сердце

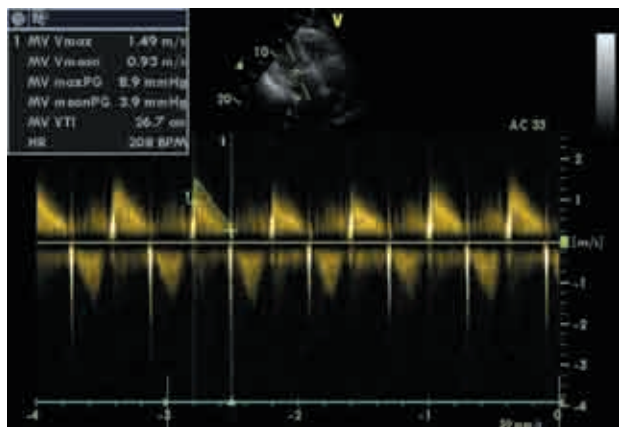


Рис. 11. Доплер-ЭхоКГ реконструированного клапана

Клиническое наблюдение № 2

Реципиент Р., 64 года. Предтрансплантационный диагноз: «Дилатационная кардиомиопатия. Аннулопластика митрального и трикуспидального клапана опорными кольцами «МедИнж-32» в условиях ИК от 11.04.2011 г. Радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения и имплантация кардиовертера-дефибриллятора Vitaliti 2 ICD от 06.2011 г. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Пароксизмы желудочковой тахикардии. Легочная гипертензия 2-й степени. НК 2Б. ФК III–IV по NYHA. Узловой зоб. Хронический пиелонефрит. ХПН 1-й стадии. Множественные кисты обеих почек. Статус IB по UNOS». Инотропная поддержка допамином в дозе 4,5 мкг/кг/мин.

Данные предтрансплантационных инструментальных исследований:

ЭКГ: регистрируются разряды ЭКС, четко связанные с желудочковыми комплексами с ЧСС 75 в минуту.

ЭхоКГ: Ao – 3,4; ЛП – 7,7 × 8,1; ПЖ – 3,7; ПП – 7,0 × 7,7; ЛЖ по формуле Тейхольц: КДР – 8,6; КСР – 7,5; УО – 108; КДО – 405; КСО – 207; ФВ – 23%. Диастолическая функция нарушена по 1-му типу. Выраженный диффузный гипокинез миокарда ЛЖ. В проекции МК опорное кольцо, регургитация в ЛП 2–3-й степени. В проекции ТК опорное кольцо, регургитация в ПП 2–3-й степени. Систолическое давление в легочной артерии 65 мм рт. ст.

Перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ: визуализируется миокард резко увеличенного ЛЖ (КДО 530 мл) с достоверным снижением перфузии по задней и заднебоковой стенкам. При этом функционируют только базальные отделы заднебоковой стенки. Диссоциированные зоны тяжелой патологической асинхронии, особенно на верхушке. ФВ ЛЖ 15%. Полость ПЖ значительно увеличена. ФВ ПЖ 23%. Межжелудочковая асинхрония 100 мсек (табл. 2).

В качестве донора был рассмотрен мужчина 48 лет со смертью мозга в следствие ОНМК, с сохранной насосной функцией сердца и дегенеративной митральной недостаточностью вследствие расщепления задней створки.

02.02.2013 г. выполнена ортотопическая ТС по биатриальной методике (рис. 12, 13).

Таблица 2

Параметры центральной гемодинамики

Центральная гемодинамика	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ДЛА, мм рт. ст.	ДЗЛК, мм рт. ст.	ДПП, мм рт. ст.	СВ, л/мин	СИ, л/мин/м ²	ТПГ, мм рт. ст.	ОЛСС, ед. Вуда
Без NO	83/63	70	59/42/32	28	9	2,8	1,5	14	5
NO	85/65	70	53/36/26	29	8	2,7	1,45	7	2,6

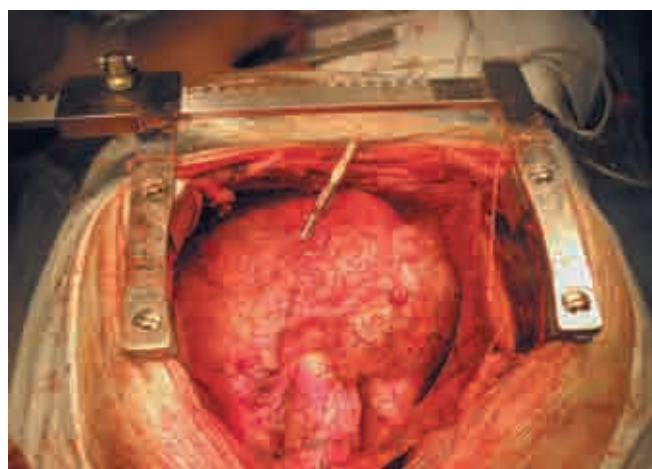


Рис. 12. Сердце реципиента

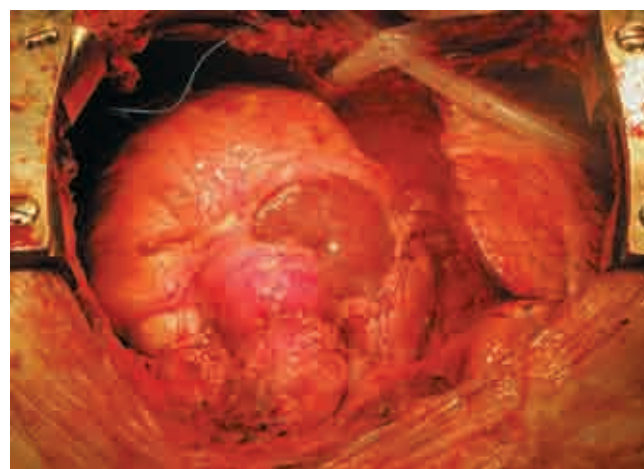


Рис. 13. Имплантированное донорское сердце

Во время кардиоллиза, подключения аппарата искусственного кровообращения и эксплантации сердца реципиента *ex vivo* выполнена аннулопластика митрального клапана опорным кольцом «МедИнж-34» с шовной пластикой задней створки и аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вега донорского сердца.

По данным интраоперационной транспищеводной ЭхоКГ регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах не отмечено.

Клиническое наблюдение № 3

Реципиент А., 44 года. Предтрансплантационный диагноз: «Гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выводяного тракта ЛЖ. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Трепетание предсердий, постоянная форма. Состояние после радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения и имплантации ЭКС Юниор SC (16.06.2011 г.). НК 2А. ФК III по NYHA. Тромбоз ушка левого предсердия. Статус 1В по UNOS». Инотропная поддержка допаминном в дозе 4 мкг/кг/мин.

Данные предтрансплантационных инструментальных исследований:

ЭКГ: регистрируются разряды ЭКС, четко связанные с желудочковыми комплексами с ЧСС 70 в минуту.

ЭхоКГ: Ao – 3,0 см; ЛП – 5,8 (6,8 × 7,5) см; ПЖ – 2,5 см; МЖП – 1,8; ЗСЛЖ – 0,8; ПП – 4,7 × 6,4; ЛЖ по формуле «Тейхольц» КДО – 178; КСО – 130; ФВ – 27%. Локальная сократимость левого желудочка: гипоакинез всех отделов кроме базальных и задне-боковой стенки. Аортальный клапан: створки уплотнены, регургитации в ЛЖ нет. Митральный клапан: створки тонкие, регургитация в полость левого предсердия 3-й степени. Трикуспидальный клапан: створки тонкие, регургитация в полость правого предсердия 1–2-й степени. Систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт. ст. Асимметричная гипертрофия миокарда.

Перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ: на томосцинтиграммах визуализируется миокард ЛЖ с глубоким снижением перфузии на верхушке и компактной патологической асинхронией по передней стенке. Гипокинез практически всех отделов, кроме боковой стенки. Нарушение диастолической функции по рестриктивному типу. ФВ ЛЖ 29% (табл. 3).



Рис. 14. Дегенеративная митральная недостаточность

В качестве донора была рассмотрена женщина 46 лет со смертью мозга вследствие ОНМК, с сохранной насосной функцией сердца, имевшая дегенеративную митральную недостаточность (рис. 14).

14.03.2013 г. выполнена ортотопическая ТС по биатриальной методике.

Во время подключения аппарата искусственного кровообращения и эксплантации собственного сердца реципиента *ex vivo* выполнена шовная пластика задней створки митрального клапана, протезирование хорды к сегменту А3 передней створки нитью ePTFE, аннулопластика митрального клапана опорным кольцом «МедИнж-30» и аннулопластика трикуспидального клапана по Бойду донорского сердца (рис. 15, 16).

По данным интраоперационной постперфузионной транспищеводной ЭхоКГ регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах не отмечено.

У всех описанных реципиентов трансплантированные сердца были изъяты от АВО-идентичных доноров. Индукционная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала Симулект и глюкокортикоиды, базовая ИСТ была трехкомпонентной и включала такролимус, микофенолаты и глюкокортикоиды. При выполнении контрольной коронарографии в госпитальном периоде ни у одного из больных не было выявлено «трансмиссивного» коронарного атеросклероза. Также при выполнении плановых эндомиокардиальных биопсий в госпитальном периоде не было выявлено реакций острого клеточного и антителообусловленного отторжения. При выписке из стационара все пациенты находились

Таблица 3

Параметры центральной гемодинамики

Центральная гемодинамика	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	ДЛА, мм рт. ст.	ДЗЛК, мм рт. ст.	ДПП, мм рт. ст.	СВ, л/мин	СИ, л/мин/м ²	ТПГ, мм рт. ст.	ОЛСС, ед. Вуда
Без NO	102/70	63	40/27/18	20	3	2,35	1,2	7	3

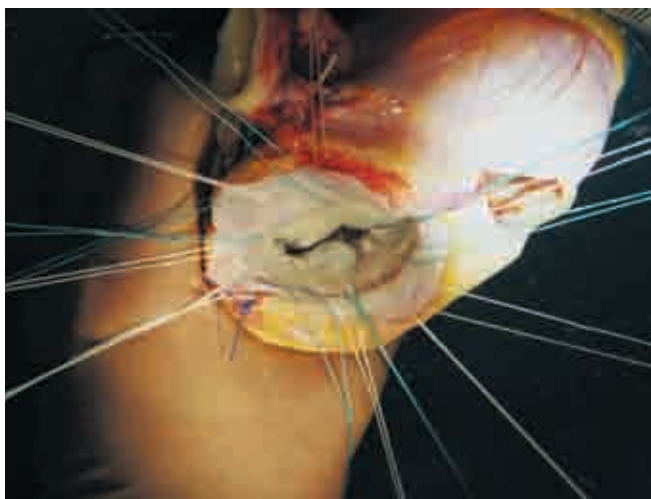


Рис. 15. Прошито фиброзное кольцо митрального клапана

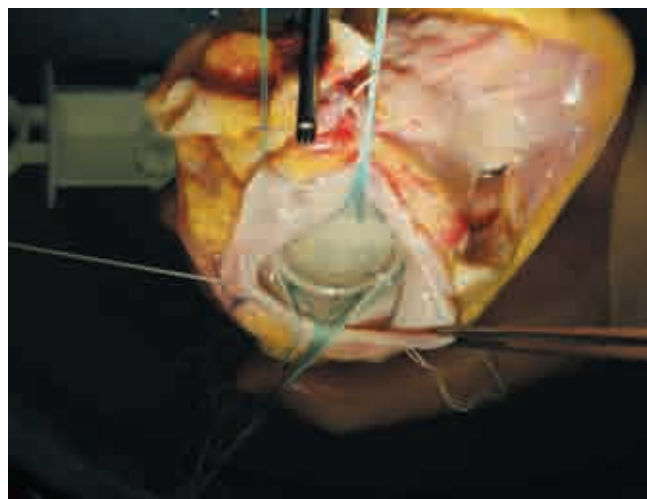


Рис. 16. Окончательный вид реконструкции

в I–II ФК по NYHA. Пациент Я. при контрольном обследовании через 6 месяцев находился в 0–I ФК по NYHA, а ЭхоКГ-исследование не выявило нарушений функции митрального и трикуспидального клапанов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация сердца является «золотым стандартом» в лечении пациентов с терминальной стадией застойной сердечной недостаточности. Однако основным фактором, лимитирующим количество выполняемых трансплантаций, по-прежнему является дефицит донорских органов. Гемодинамически значимые пороки клапанов донорского сердца остаются стандартным противопоказанием к использованию его в качестве трансплантата, а реконструктивная хирургия клапанов донорского сердца является редко практикуемой процедурой. Учитывая удовлетворительный непосредственный результат продемонстрированных наблюдений, наличие значительного опыта выполнения реконструктивных клапанных операций у кардиохирургических больных, ожидаемо увеличение пула приемлемых донорских органов за счет либерализации критериев отбора и возможности выполнения инновационных процедур реконструкции клапанного аппарата *ex vivo*. Для оценки отдаленных результатов функционирования реконструированных клапанов донорских сердец, равно как и самих трансплантатов, требуется дальнейшее накопление клинического материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor D.O., Edwards L.B., Aurora P., Christie J.D., Dobbels F., Kirk R., Rahmel A.O., Kucheryavaya A.Y., Hertz M.I. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult heart

transplant report – 2008 // J. Heart Lung Transplant. 2008; 27: 943–956.

2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (3): 6–19.
Got'e S.V., Mojsjuk Ja.G., Homjakov S.M., Ibragimova O.S. Organное donorstvo i transplantacija v Rossijskoj Federacii v 2011 godu // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; 14 (3): 6–19.
3. Pawale A., Tang G.H.L., Milla F. Bench mitral valve repair of donor hearts before orthotopic heart transplantation // Circulation: Heart Failure. 2012; 5: 96–97.
4. Zaroff J.G., Rosengard B.R., Armstrong W.F., Babcock W.D., D'Alessandro A., Dec G.W., Edwards N.M., Higgins R.S., Jeevanandam V., Kauffman M., Kirklint J.K., Large S.R., Marelli D., Peterson T.S., Ring W.S., Robbins R.C., Russell S.D., Taylor D.O., Van Bakel A., Wallwork J., Young J.B. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor cardiac recommendations // Circulation. 2002; 106: 836–841.
5. Sweeney M.S., Lammermeier D.E., Frazier O.H., Burnett C.M., Haupt H.M., Duncan J.M. Extension of the donor criteria in cardiac transplantation: surgical risks versus supply-side economics // Ann. Thorac. Surg. 1990; 50: 7–11.
6. Russo M. J., Davies R. R., Hong K. N., Chen J.M., Argenziano M., Moskowitz A., Ascheim D.D., George I., Stewart A.S., Williams M., Gelijns A., Naka Y. Matching high-risk recipients with marginal donor hearts is a clinically effective strategy // Ann. Thorac. Surg. April 1, 2009; 87 (4): 1066–1071.
7. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.С. Оптимизация органного донорства при реализации программы трансплантации сердца // Эфферентная терапия. 2011; 17 (3): 121–122.
Popcov V.N., Spirina E.A., Pchel'nikov V.V., Il'in D.S., Il'inskij V.S. Optimizacija organnogo donorstva pri realizacii programmy transplantacii serdca // Jefferentnaja terapija. 2011; 17 (3): 121–122.

8. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ильин Д.С., Пчельников В.В., Ильинский В.А., Кугунева Н.А.* Perioperacionnnyj period pri transplantacii serdca ot donorov starshe 40 let // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. Tom XIV. Prilozhenie. Materialy VI Vserossijskogo s'ezda transplantologov. M., 2012: 246.
Popcov V.N., Spirina E.A., Il'in D.S., Pchel'nikov V.V., Il'inskiy V.A., Kuguneva N.A. Perioperacionnnyj period pri transplantacii serdca ot donorov starshe 40 let // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. Tom XIV. Prilozhenie. Materialy VI Vserossijskogo s'ezda transplantologov. M., 2012: 246.
9. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.А., Потапенко И.Д., Ухренков С.Г., Кугунева Н.А.* Perioperacionnnyj period pri transplantacii serdca s vyrazhennoj hipertrofiej miokarda levogo zheludochka // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; 14 (2): 6–15.
Popcov V.N., Spirina E.A., Pchel'nikov V.V., Il'in D.S., Il'inskiy V.A., Potapenko I.D., Uhrenkov S.G., Kuguneva N.A. Perioperacionnnyj period pri transplantacii serdca s vyrazhennoj hipertrofiej miokarda levogo zheludochka // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; 14 (2): 6–15.
10. *Goldstein D.J., Aaronson K., Michler R.E.* Mitral valve replacement and tricuspid valve repair following cardiac transplantation // *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 117–123.
11. *Laks H., Gates R.N., Ardehali A., Capouya E.R., Moriguchi J.D., Kobashigawa J.A., Stevenson L.W.* Orthotopic heart transplantation and concurrent coronary bypass // *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12: 810–815.
12. *Rao J.N., Prendergast B., Dark J.H.* Orthotopic heart transplantation with concurrent aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting // *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 897–899.
13. *Larobina M. E., Mariani J. A., Rowland M.A.* Aortic valve replacement for aortic stenosis during orthotopic cardiac transplant // *Ann. Thorac. Surg.* December 1, 2008; 86 (6): 1979–1982.
14. *Massad M.G., Smedira N.G., Hobbs R.E., Hoercher K., Vandervoort P., McCarthy P.M.* Bench repair of the donor mitral valve before heart transplantation // *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 1833–1835.
15. *Michler R.E., Camacho D.R.* Ex-vivo mitral valve repair prior to orthotopic cardiac transplantation // *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 962–963.
16. *Risher W.H., Ochsner J.L., Van Meter C.* Cardiac transplantation after donor mitral valve commissurotomy // *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57: 221–222.
17. *Forni A., Luciani G.B., Chiominto B., Pilati M., Mazzucco A., Faggian G.* Impact of donor quality on outcome of heart transplantation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* December 1, 2010; 38 (6): 788–794.

СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ CD34/CD45-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК В КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА И КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ РИСКА ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Шевченко О.П.¹, Курабекова Р.М.¹, Наумова Е.В.², Луговская С.А.², Спирина Е.А.¹, Попцов В.Н.¹, Олефиренко Г.А.¹, Долгов В.В.²

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

² Кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. кафедрой – проф. В.В. Долгов) ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (ректор – академик РАМН, проф. Л.К. Мошетова), Москва, Российская Федерация

Цель. Анализ содержания CD34/CD45⁺-клеток в крови реципиентов до и после трансплантации сердца и их связи с концентрацией биомаркеров. **Материалы и методы.** Обследовано 27 пациентов (23 муж., 40 ± 13 лет) с сердечной недостаточностью до и после трансплантации сердца, из них 17 – с дилатационной и 10 – с ишемической кардиомиопатией. Содержание клеток определяли до и на 2–4-е сутки после операции методом проточной цитометрии и выражали как число стволовых клеток на миллион событий, концентрацию биомаркеров – методом ИФА. **Результаты.** Содержание CD34/CD45⁺-клеток у пациентов с сердечной недостаточностью (224 ± 166) не отличалось от такового у здоровых лиц (233 ± 120). Содержание клеток у пациентов с дилатационной (253 ± 188) и ишемической (169 ± 100) кардиомиопатией также не различалось. Не обнаружено корреляций содержания CD34/CD45⁺-клеток с демографическими и лабораторными параметрами и уровнями биомаркеров PIGF, sCD40L, PAPP-A до операции. На 2–4-е сутки после трансплантации содержание клеток снизилось до 103 ± 102. Не обнаружено связи содержания CD34/CD45⁺-клеток после операции с ее условиями операции и уровнями PIGF и PAPP-A. Выявлена корреляция между количеством клеток после операции и дооперационным уровнем sCD40L ($r_s = 0,79$) у пациентов с ишемической кардиомиопатией. **Заключение.** Содержание CD34/CD45⁺-клеток в крови пациентов снижается после трансплантации сердца. У реципиентов с ишемической кардиомиопатией количество клеток после трансплантации связано с дооперационным уровнем sCD40L.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, биомаркеры, трансплантация сердца.

RELATIONSHIP BETWEEN CD34/CD45 POSITIVE CELLS CONCENTRATION IN BLOOD OF HEART RECIPIENTS AND LEVEL OF GRAFT VASCULOPATHY RISK BIOMARKERS

Shevchenko O.P.¹, Kurabekova R.M.¹, Naumova E.V.², Lugovskaya S.A.², Spirina E.A.¹, Poptsov V.N.¹, Olefirenko G.A.¹, Dolgov V.V.²

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

² Department clinical laboratory diagnostic (Head – prof. V.V. Dolgov) Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Rector – academician of RAMSci, prof. L.K. Moshetova), Moscow, Russian Federation

Aim. To determine the relationship between CD34/CD45 positive cells number in peripheral blood before and after heart transplantation (HTx) and plasma level of the biomarkers. **Materials and methods.** We studied 27 pts. (23 men; 40 ± 13 years) with heart failure caused by dilated (17 cases) or ischemic cardiomyopathy (10 cases) before and after HTx. CD34/CD45 positive cells were measured in peripheral blood before and 2–4 days after the operation by flow cytometry and expressed in number of the cells per 10⁶ events, plasma level of the biomarkers – by ELISA. **Results.** The number of CD34/CD45⁺ cells in pts. with heart failure (224 ± 166) was similar to those in healthy individuals (233 ± 120) and there was no significant difference in the cell number between pts. with dilated (253 ± 188) and ischemic cardiomyopathy (169 ± 100). The cell number did not correlate with age, sex, body weight, blood cells counts and preoperative levels of the biomarkers: PIGF, sCD40L, PAPP-A. In 2–5 days after HTx the cell number decreased to 103 ± 102. The cell number after HTx did not correlate with

demographic and laboratory parameters, anesthesia, operation, ischemia and hypothermia duration, blood loss volume and preoperative levels of PlGF and PAPP-A but correlated with sCD40L level in pts. with ischemic cardiomyopathy. **Conclusion:** Circulating HSC number in patients with heart failure does not differ from those in healthy individuals and decreases after HTx. In patients with ischemic cardiomyopathy the cell number after transplantation associates with preoperative level of sCD40L – the negative predictor of vasculopathy.

Key words: hematopoietic stem cells, biomarkers, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимым осложнением в отдаленном периоде после трансплантации сердца является васкулопатия трансплантата, которая развивается вследствие сочетанного влияния множества иммунных и неиммунных факторов [1]. На развитие васкулопатии трансплантата влияют факторы, действующие не только в отдаленном периоде, но и в ранние сроки после трансплантации, а также на дотрансплантационном этапе. Предполагается, что одним из факторов риска васкулопатии может быть нарушение мобилизации и рекрутинга циркулирующих в периферической крови гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга [2, 3]. Гемопоэтические стволовые клетки, циркулирующие в периферической крови взрослого человека, способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки и участвовать в неоангиогенезе [4, 5]. Данные исследований о вкладе и роли ГСК в процессах ревазуляризации миокарда неоднозначны: показано не только стимулирующее воздействие ГСК на неоангиогенез [6, 7], но и отсутствие связи между ГСК и васкулопатией трансплантата [8]. До настоящего времени остается неясным, связано ли влияние стволовых клеток на миокард с трансдифференцировкой мобилизованных клеток или с продукцией различных ангиогенных факторов [9].

Процессы мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь и опосредованный ими

процесс неоваскуляризации зависят от большого количества стимулирующих (фармакологические препараты, такие как статины; физические упражнения) и ингибирующих (циклоспорин, факторы риска развития болезни коронарных артерий) воздействий [10].

В последние годы большое внимание уделяется изучению биомаркеров и факторов, потенциально значимых в развитии осложнений после трансплантации сердца. К числу таких биомаркеров относят плацентарный фактор роста (PlGF), участвующий в регуляции процессов неоангиогенеза, растворимый лиганд CD40 (sCD40L), участвующий в костимуляции Т-клеток, и ассоциированный с беременностью плазменный белок А (PAPP-A) – Zn-содержащая металлопротеиназа, регулятор биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [11, 12]. Установлено, что уровень этих биомаркеров, определенный на этапе дотрансплантационного обследования, прямо связан с риском развития посттрансплантационных осложнений, в первую очередь, васкулопатии трансплантированного сердца [12].

Целью данного исследования явился анализ содержания CD34/CD45⁺-клеток в периферической крови реципиентов до и после трансплантации сердца и их связи с концентрацией биомаркеров, связанных с риском развития васкулопатии трансплантированного сердца.

Шевченко Ольга Павловна – д. м. н., проф., руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» (директор – академик РАН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Олефиренко Галина Александровна* – д. м. н., гл. н. с. того же отдела. *Курабекова Ривада Мусабековна* – к. б. н., с. н. с. того же отдела. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., проф., зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Спирина Екатерина Александровна* – врач того же отдела. *Долгов Владимир Владимирович* – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», Москва, Российская Федерация. *Луговская Светлана Алексеевна* – д. м. н., проф. той же кафедры. *Наумова Елена Владимировна* – к. м. н., ассистент той же кафедры.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190 53 41. E-mail: kourabr@yandex.ru

Shevchenko Olga Pavlovna – doct. of med. sci., prof., Head of dpt. regulatory mechanisms in transplantology Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Olefirenko Galina Alexandrovna* – doct. of med. sci., Principal Research Fellow at the same Department (dpt.). *Kurabekova Rivada Musabekovna* – cand. of biol. sci., senior. Research Fellow at the same dpt. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – doct. of med. sci., prof., Head of dpt. anesthesiology, reanimatology and intensive care at the same center. *Spirina Ekaterina Alexandrovna* – physician at the same dpt. *Dolgov Vladimir Vladimirovich* – doct. at med. sci., prof., Head of dpt. clinical laboratory diagnostic Russian medical academy of postgraduate education, Moscow, Russian Federation. *Lugovskaya Svetlana Alekseevna* – doct. of med. sci., prof. of the same dpt. *Naumova Elena Vladimirovna* – cand. of med. sci., assistant at the same dpt.

For correspondence: Kurabekova Rivada Musabekovna. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: 8 (499) 190 53 41. E-mail: kourabr@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 пациентов с застойной сердечной недостаточностью до и после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), средний возраст пациентов составил 40 ± 13 лет. Из них у 17 пациентов была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), а у 10 пациентов – ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Кроме того, было обследовано 11 здоровых лиц в возрасте 34 ± 8 лет.

Содержание CD34/CD45+-клеток определяли в венозной крови пациентов до операции и на 2–4-е сутки после нее методом проточной цитометрии (FACS Calibur, Becton Dickinson, США) с помощью набора реагентов для определения стволовых клеток (Becton Dickinson, США). Концентрацию CD34/CD45+-клеток в крови выражали как число стволовых клеток на миллион событий.

Концентрацию биомаркеров в плазме крови измеряли методом ИФА с использованием специфических наборов реагентов для определения PIGF (R&D System, США), sCD40L (e-Bioscience, США) и PAPP-A (IBL International, Германия).

Полученные результаты представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm S.D.$). Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении независимых выборок рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Вилкоксона, коэффициент корреляции рассчитывали по Спирмену (r_s). Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла не более 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена характеристика включенных в исследование пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, и здоровых лиц. Демографические характеристики групп, такие как возраст, пол, масса тела и рост, не отличались в сравниваемых группах. Содержание CD34/CD45+-клеток в периферической крови пациентов с сердечной недостаточностью составляло 224 ± 166 и не отличалось от такового у здоровых лиц – 233 ± 120 ($p = 0,70$) (рис. 1). Полученные результаты показывают,

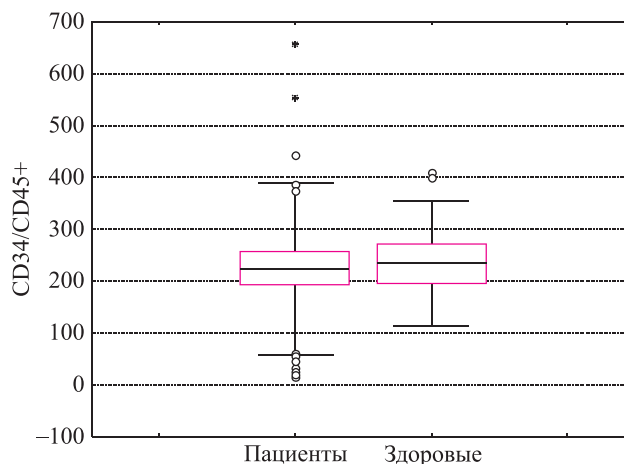


Рис. 1. Содержание CD34/CD45+-клеток у пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых лиц

что в исследованной группе пациентов сердечная недостаточность не приводила к значительному изменению содержания ГСК в периферической крови пациентов. В доступной литературе не удалось найти данных относительно мобилизации ГСК у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, но есть опубликованные данные о значительной мобилизации ГСК в периферическую кровь у пациентов с острым инфарктом миокарда в первые 12 часов, повышенный уровень ГСК в кровотоке наблюдался в течение 60 дней после инфаркта [13, 14]. Возможно, после этого периода связанные с состоянием миокарда регуляторные механизмы обеспечивают снижение содержания стволовых клеток в кровотоке у пациентов до уровня здоровых лиц.

Причиной развития сердечной недостаточности у пациентов была дилатационная либо ишемическая кардиомиопатия. Сравнение демографических характеристик показало, что пациенты с ДКМП (35 ± 12 лет) в среднем моложе пациентов с ИКМП (47 ± 11 лет) ($p = 0,02$), но не отличались по полу, массе тела и росту (табл. 2). Разница в содержании ГСК у пациентов с ДКМП (253 ± 188) и ИКМП (169 ± 100) носила характер тенденции, но не достигала статистической значимости ($p = 0,50$) (рис. 2). В ряде работ [14, 15] показана положительная корреляция количества циркулирующих в кровотоке ГСК со

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых лиц

Характеристики	Пациенты	Здоровые	Значение p
Количество	27	10	
Возраст, лет	40 ± 13	34 ± 8	0,19
Кол-во муж. (%)	23 (85)	6 (60)	0,10
Масса тела, кг	79 ± 22	74 ± 8	0,79
Рост, см	175 ± 6	174 ± 8	0,74

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ДКМП и ИКМП

Характеристики	ДКМП	ИКМП	Значение p
Количество	17	10	
Возраст, лет	35 ± 12	47 ± 11	0,02
Кол-во муж. (%)	13 (76)	10 (100)	0,31
Масса тела, кг	73 ± 19	88 ± 24	0,10
Рост, см	174 ± 6	177 ± 5	0,20

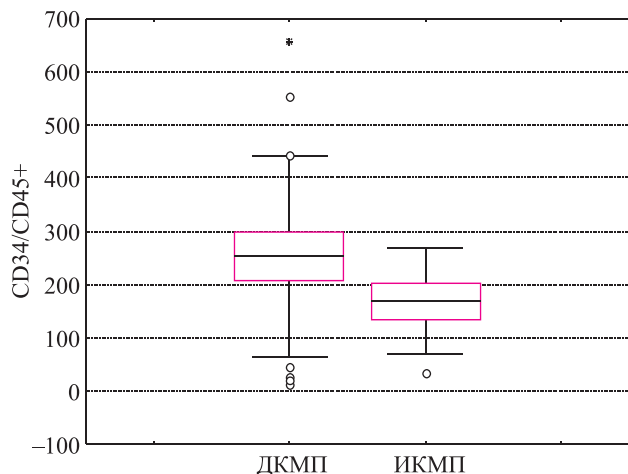


Рис. 2. Содержание CD34/CD45+ клеток у пациентов с ДКМП и ИКМП

степенью ишемии сосудов, сравниваемой по плотности капилляров. В настоящем исследовании концентрация ГСК в периферической крови не зависела от типа кардиомиопатии, что может быть связано с небольшим количеством пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Анализ показал отсутствие корреляций содержания CD34/CD45+-клеток в периферической крови пациентов с возрастом, полом, массой тела, ростом пациентов, количеством лейкоцитов, эритроцитов и содержанием гемоглобина как в общей группе пациентов с сердечной недостаточностью, так и отдельно в группах пациентов с ДКМП и ИКМП. По данным литературы [16], существует обратная корреляция между количеством ГСК и возрастом, однако в нашем исследовании данная корреляция не была обнаружена, что может быть связано с влиянием основного заболевания либо недостаточным количеством наблюдений и относительно небольшим диапазоном возрастных вариаций обследуемых.

На 2–4-е сутки после трансплантации сердца содержание клеток в крови реципиентов было ниже, чем до операции, и составляло 103 ± 102 (рис. 3), при этом у пациентов с ДКМП количество клеток снизилось в среднем до 96 ± 93 , а у пациентов с ИКМП – до 114 ± 114 (рис. 4). Таким образом, в ранние сроки после операции содержание ГСК снижается по сравнению с дооперационным уровнем. Динамика ГСК после трансплантации сердца изучена мало. По данным Osto et al. [2], количество эндотелиальных клеток-предшественников в крови реципиентов сердца через 5–8 лет после трансплантации ниже, чем у здоровых лиц, что связывают с возможным подавляющим воздействием иммуносупрессии. Наблюдаемое в нашем исследовании снижение содержания ГСК в раннем послеоперационном периоде может быть связано с воздействием искусственного кровообращения и других условий хирургической операции.

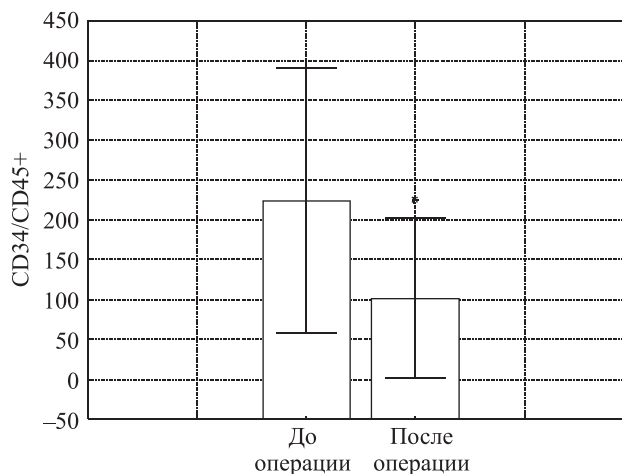


Рис. 3. Динамика содержания CD34/CD45+-клеток в крови реципиентов сердца. *Примечание.* Здесь и на рис. 4: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до операции

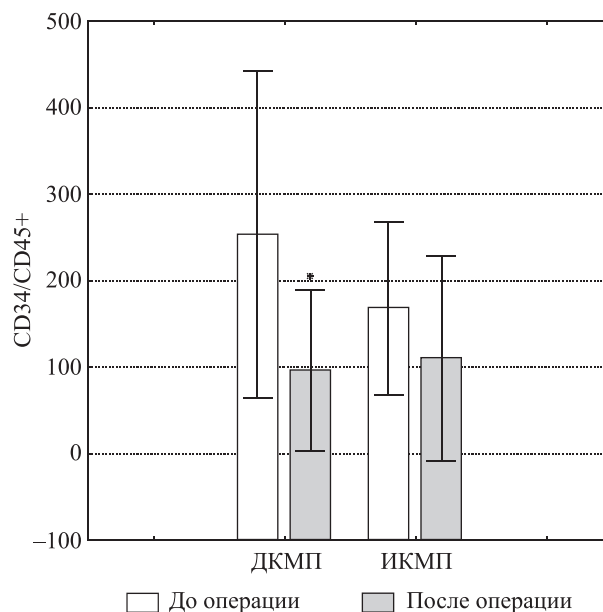


Рис. 4. Сравнительный анализ содержания CD34/CD45+-клеток в крови у пациентов с ДКМП и ИКМП

Расчет коэффициентов корреляции содержания CD34/CD45+-клеток в периферической крови пациентов после ОТТС с демографическими данными (полом, возрастом, массой тела, ростом пациентов), условиями операции, такими как длительность анестезии, операции, ишемии и гипотермии трансплантата, объемом кровопотери, а также с количеством лейкоцитов, эритроцитов и содержанием гемоглобина до и после операции не показал наличия достоверных связей между этими параметрами ни в общей группе пациентов (табл. 3), ни в группах с различным диагнозом. Таким образом, наблюдаемое снижение содержания ГСК после операции не удалось связать ни с одним из ис-

следованных параметров. Возможно, что динамика содержания клеток зависит от индивидуальной реактивности пациентов, которая может отражаться в том числе и в уровне биомаркеров, факторов риска развития васкулопатии трансплантированного сердца.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции содержания CD34/CD45+-клеток в крови реципиентов сердца с интра- и периоперационными факторами

Параметры операции	Значение параметра	Коэффициент корреляции	Значение <i>p</i>
Длительность анестезии, мин	476 ± 98	0,15	0,46
Длительность операции, мин	308 ± 73	-0,03	0,88
Длительность ИК, мин	124 ± 33	-0,11	0,58
Длительность ишемии, мин	155 ± 33	0,21	0,29
Длительность гипотермии, мин	30 ± 2	0,15	0,46
Объем кровопотери, мл	1287 ± 1280	-0,10	0,62

Анализ связи биомаркеров и ГСК в плазме крови пациентов после трансплантации показал отсутствие корреляции с уровнем биомаркеров PIGF, sCD40L и PAPP-A у пациентов с дооперационным диагнозом ДКМП. У пациентов с диагнозом ИКМП не обнаружено достоверной корреляции между количеством стволовых клеток после операции и дооперационными уровнями PIGF и PAPP-A, но выявлена статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) с уровнем sCD40L ($r_s = 0,79$). В нашей предыдущей работе было показано наличие аналогичной корреляции содержания CD34/CD45+-клеток после операции с дооперационным уровнем sCD40L у детей-реципиентов печени [17]. Известно, что лиганд CD40 является ключевым фактором, регулирующим целый ряд процессов, активирующих тромбообразование и адаптивный иммунитет, и играет важную роль в патогенезе атеросклероза и васкулопатии трансплантата [19]. Полученный результат позволяет предположить возможную роль системы CD40/CD40L в регуляции мобилизации стволовых клеток костного мозга в кровоток у больных ишемической кардиомиопатией.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующее заключение. Содержание ГСК CD34/CD45+ клеток в периферической крови пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности не отличается от такового у здоро-

вых лиц. У пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией уровень ГСК в крови не различается.

В раннем послеоперационном периоде содержание ГСК в крови реципиентов сердца ниже, чем до трансплантации.

Содержание ГСК в периферической крови реципиентов не коррелирует с демографическими (пол, возраст, рост, масса тела) и лабораторными параметрами (количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина), интра- и периоперационными факторами (длительность анестезии, операции, ишемии и гипотермии трансплантата, объем кровопотери), но у пациентов с ишемической кардиомиопатией количество клеток после операции прямо связано с уровнем sCD40L, определяемым на этапе дотрансплантационного обследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко О.П., Кормер А.Я. Патогенез // Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца; под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008: 12–38.
Shevchenko O.P., Kormer A.Ya. Pathogenesis // Shumakov V.I. Editor. Coronary arteria disease of transplanted heart. M.: Medical Information Agency, 2008: 12–38.
2. Osto E., Castellani C., Fadini G.P., Baesso I., Gambino A., Agostini C., Avogaro A., Gerosa G., Thiene G., Illiceto S., Angelini A., Tona F. Impaired endothelial progenitor cell recruitment may contribute to heart transplant microvasculopathy // *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 70–76.
3. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A., Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 593–600.
4. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., Witzenbichler B., Schatteman G., Isner J.M. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275: 964–967.
5. Shi Q., Rafii S., Wu M.H., Wijelath E.S., Yu C., Ishida A., Fujita Y., Kothari S., Mohle R., Sauvage L.R., Moore M.A., Storb R.F., Hammond W.P. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood.* 1998; 92: 362–367.
6. Feng Y., Jacobs F., Van Craeyveld E., Brunaud C., Snoeys J., Tjwa M., Van Linthout S., De Geest B. Human ApoA-I transfer attenuates transplant arteriosclerosis via enhanced incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 278–283.
7. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis // *Circ. Res.* 2008; 102: 1011–1024.
8. Thomas H.E., Parry G., Dark J.H., Arthur H.M., Keavney B.D. Circulating endothelial progenitor cell numbers

- are not associated with donor organ age or allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients // *Atherosclerosis*. 2009; 202: 612–616.
9. Wu K., Mo X., Lu S., Han Z. Retrograde delivery of stem cells: promising delivery strategy for myocardial regenerative therapy // *Clin. Transplant*. 2011; 25: 830–833.
 10. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells functional characterization // *Trends. Cardiovasc. Med*. 2004; 14: 318–322.
 11. Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A // *Клин. лаб. диагн.* 2011; 5: 3–11.
Shevchenko A.O., Slesareva Yu.S., Shevchenko O.P. Laboratory diagnostic of atherosclerotic plague damage in patients with ischemic heart disease // *Klin. Lab. Diagn.* 2011; 5: 3–11.
 12. Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Shevchenko A.O., Orlova O.V., Mirankov B.L., Kazakov E.N., Kormer A.J., Gautier S.V. Comparison of predictive significance of soluble CD40 ligand, pregnancy-associated plasma protein A, and placental growth factor for graft failure development after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (4S): 172–173.
 13. Wojakowski W., Tendera M., Kucia M., Zuba-Surma E., Paczkowska E., Ciosek J., Halasa M., Król M., Kazmierski M., Buszman P., Ochala A., Ratajczak J., Machaliński B., Ratajczak M.Z. Mobilization of bone marrow-derived Oct-4+ SSEA-4+ very small embryonic-like stem cells in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Col. Cardiol.* 2009; 53: 1–9.
 14. Massa M., Rosti V., Ferrario M., Campanelli R., Ramajoli I., Rosso R., De Ferrari G.M., Ferlini M., Goffredo L., Bertoletti A., Klersy C., Pecci A., Moratti R., Tavazzi L. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction // *Blood*. 2005; 105: 199–206.
 15. Nevskaya T., Bykovskaia S., Lyssuk E., Shakhov I., Zaprjagaeva M., Mach E., Ananieva L., Guseva N., Nasonov E. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26: 421–429.
 16. Lemoli R.M., D'Addio A. Hematopoietic stem cell mobilization // *Haematologica*. 2008; 93: 321–324.
 17. Курабекова Р.М., Луговская С.А., Наумова Е.В., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Гичкун О.Е., Андриянова А.А., Шмерко Н.П., Шевченко О.П. Анализ связи количества гемопоэтических стволовых клеток в крови с лабораторными показателями состояния гепатобилиарной системы у детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени // *Клин. лаб. диагн.* 2012; 7: 28–31.
Kurabekova R.M., Lugovskaia S.A., Naumova E.V., Tsiurul'nikova O.M., Gichkun O.E., Andriianova A.A., Shmerko N.P., Shevchenko O.P. The analysis of relationship between numbers of hemopoietic hematoblasts and laboratory indicators of state of hepatobiliary system in children with congenital and hereditary diseases of liver // *Klin. Lab. Diagn.* 2012; 7: 28–31.
 18. Pamukcu B., Lip G.Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease // *Ann. Med.* 2011; 43: 331–340.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОКРЫТОГО НИТИНОВОГО САМОРАСКРЫВАЮЩЕГОСЯ СТЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНАСТОМОТИЧЕСКИХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУР ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

Корнилов М.Н.¹, Гвоздик В.В.², Лотов А.Н.³, Мойсюк Я.Г.^{1, 4}

¹ Отделение трансплантации печени и почки (зав. – д. м. н., проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Эндоскопическое отделение (зав. – к. м. н. В.В. Гвоздик) ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация

³ Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцык) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация

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

Цель: представить первый опыт применения самораскрывающихся стентов, проанализировать эффективность и безопасность при лечении анастомотических стриктур после трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проанализирован опыт 136 трансплантаций печени, выполненных с 2004-го по 2012 год. Для коррекции анастомотических стриктур нами применялся исключительно покрытый нитиновый самораскрывающийся стент. Попытка стентирования предпринята у 7 пациентов. **Результаты.** У 131 реципиента печеночного трансплантата частота билиарных стриктур составила 5,3%. 5 пациентам удалось выполнить коррекцию ретроградным или антеградным способом. **Заключение.** Наш первый опыт демонстрирует эффективность и безопасность использованных методик в сроки до 24 мес. Требуется анализ более отдаленных результатов.

Ключевые слова: осложнения трансплантации печени, билиарная стриктура, стентирование желчных путей.

USE OF COVERED SELF-EXPANDABLE NITINOL STENT FOR ANASTOMOTIC BILIARY STRUCTURE MANAGEMENT AFTER LIVER TRANSPLANTATION: THE FIRST EXPERIENCE

Kornilov M.N.¹, Gvozdk V.V.², Lotov A.N.³, Moysyuk Y.G.^{1, 4}

¹ Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Endoscopy division (Head – cand. of med. sci. V.V. Gvozdk) Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya) Moscow, Russian Federation

³ Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation

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

Aim. The aim of this study focuses on the first experience with self-expandable stents, analysis of its efficacy and safety in the treatment of anastomotic strictures after liver transplantation. **Materials and methods.** There're 136 liver transplantations performed from 2004 till 2012. To correct anastomotic strictures we've used only the self-expandable coated nitinol stent. We performed stenting in 7 recipient. **Result.** In 131 liver transplant recipi-

ents incidence of biliary strictures has been 5.3%. All of 5 patients have been managed by retrograde or antegrade way. **Conclusion.** Our first experience demonstrate efficacy and safety of the used tecniques up to 24 months. The analysis of more long-term results is required.

Key words: complications of liver transplantation, biliary stricture, stenting of biliary tract.

ВВЕДЕНИЕ

Билиарные осложнения являются наиболее частыми после трансплантации печени. Имеющиеся данные показывают, что частота этой патологии составляет от 8 до 35% [1, 2]. Число осложнений, безусловно, зависит от вида трансплантации печени и выше при родственной трансплантации (РОТП) по сравнению с ортотопической трансплантацией печени от трупного донора (ОТП) [3, 4]. Билиарные осложнения включают: стриктуры желчных путей, желчный затек, сладж и дисфункцию сфинктера Одди [4]. Самым распространенным осложнением является стриктура желчного анастомоза, на втором месте – желчный затек, хотя нередко встречаются их комбинации [5].

В зависимости от типа билиарной реконструкции (холедохоеюностомия или холедохохоледохостомия) операцией выбора при лечении анастомотических и неанастомотических стриктур является либо чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ), либо эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). ЭРХПГ в настоящее время считается «золотым стандартом» в лечении больных с холедохохоледохостомией, поскольку она позволяет трансформировать процедуру из диагностической в лечебную [5]. Ряд исследований продемонстрировали, что успех эндоскопического лечения составляет от 70 до 80% в случаях ОТП и около 60% в случае РОТП [6–9]. Однако лечебная тактика остается дискутабельной.

Thuluvath и соавторы [11] показали, что при лечении стриктур, развившихся в течение первого года после трансплантации, может быть получен очень хороший результат одной или двумя процедурами баллонной дилатации и стентированием холедоха (при смене пластикового стента каждые 2–3 месяца). Поздние стриктуры (появляются после 12 месяцев) требуют долгосрочного стентирования, однако и в данном случае наблюдается приемлемый показатель положительного результата (около 70%). Другие работы демонстрируют аналогичный уровень успешно выполненных коррекций стриктур для ОТП, но более низкий для РОТП [5, 7, 9, 10]. Если не удастся эндоскопический вариант лечения, операцией выбора становится холедохоеюностомия.

Вместе с тем у пациентов с успешно скорректированной стриктурой сохраняется риск рецидива. В исследовании Alazmi и соавт. [6] показано, что частота холестаза с признаками билиарной стриктуры, по данным ЭРХПГ, после первоначальной успешной эндоскопической коррекции составила около 18%.

Недавно Kahaleh и соавторы [12] опубликовали исследование о большой когорте пациентов с доброкачественными стриктурами общего желчного протока, в том числе стриктуры после трансплантации печени, которым выполнена ЭРХПГ с установкой покрытого металлического стента. Такой

Корнилов Максим Николаевич – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки (зав. отделением – д. м. н., проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Гвоздик Владимир Витальевич* – к. м. н., зав. эндоскопическим отделением ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация. *Лотов Алексей Николаевич* – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. отделением – к. м. н. К.Н. Луцкы) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – д. м. н., проф., зав. отделением трансплантации печени и почки ФНЦТИО, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. кафедрой – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Корнилов Максим Николаевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел.: 8 (499) 190 35 62. E-mail: livertranspl@mail.ru

Kornilov Maxim Nikolaevich – cand. of med. sci., Surgeon, Department of Clinical Transplantation (Head – prof. Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Gvozdk Vladimir Vitalyevich* – cand. of med. sci., Head of Endoscopy division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya), Moscow, Russian Federation. *Lotov Alexey Nikolaevich* – doct. of med. sci., Principal Research fellow Acute Surgical Diseases of Liver and Pancreas Division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sch. Khubutiya), Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier).

For correspondence: Kornilov Maxim Nikolaevich. Adress: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: 8 (499) 190 35 62. E-mail: livertranspl@mail.ru

подход представляется перспективным, но имеет некоторые ограничения, а именно риск повреждения стенки желчного протока за счет избыточного давления (что приводит к возможной ишемии и гиперпластической реакции), риск миграции стента и перфорации 12-перстной кишки.

Нашей целью стал анализ эффективности и безопасности использования полностью покрытых самораскрывающихся нитиноловых стентов в лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2004 года по ноябрь 2012 года в клинике Института выполнено 136 ОТП 131 реципиенту. Средний возраст составил $42,8 \pm 11,3$ года (максимальный – 71 год, минимальный – 11 лет). Среди реципиентов 5 – в возрасте до 18 лет, возраст 7 превышал 60 лет на момент трансплантации. Результаты проанализированы по состоянию на 31 марта 2013 г. Среднее время наблюдения составило $44,6 \pm 3,4$ мес. (минимум – 6, максимум – 99 мес.). Показания к трансплантации печени представлены в табл. 1.

Преимущественным вариантом билиарной реконструкции явилась холедохохоледохостомия без дренирования (70,6% – 96 наблюдений). Холедохохоледохостомия с различными вариантами дренирования желчных путей выполнялась в 20 случаях

(14,7%). Холедохоеюностомия применена у 20 реципиентов, что составило 14,7%.

У 7 из 131 реципиента печеночного трансплантата сформировались билиарные стриктуры в различные сроки, что составило частоту 5,3%. У 2 больных наблюдали множественные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков (ишемическая холангиопатия). В 1 из этих наблюдений после попытки эндоскопической дилатации развился острый холангит, приведший к смерти реципиента, в другом наблюдении выполнена успешная ретрансплантация печени. Таким образом, у 5 больных имели место манифестные анастомотические билиарные стриктуры.

В анализируемую группу включены 5 пациентов с анастомотическими стриктурами, из них 4 мужчин и 1 женщина. Средний возраст составил 48 лет (межквартильный интервал 36–52). Характеристика реципиентов представлена в табл. 2.

Медиана времени после трансплантации печени на момент диагностики стриктуры составила 9 месяцев (от 30 дней до 12 месяцев).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ЛЕЧЕБНЫЙ ПРОТОКОЛ

Для предварительной оценки состояния билиарного дерева и подбора размера стента предварительно выполнялась МР-холангиография (рис. 1). Все процедуры были выполнены под общей анестезией пропофолом без интубации дыхательных путей. Перед выполнением манипуляции, а также в течение 3 суток после назначалась профилактическая антибактериальная терапия цефалоспорином 3-го поколения. ЭРХПГ выполнялась стандартным дуоденоскопом. После селективной катетериза-

Таблица 1

Показания к трансплантации печени

Патология	Количество (n = 136)
Цирроз печени вирусной этиологии	46
Первичный билиарный цирроз	24
Первичный склерозирующий холангит	8
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита	13
Алкогольный цирроз печени	14
Гепатоцеллюлярная карцинома	9
Нейроэндокринная опухоль	1
Поликистоз печени	1
Синдром Бадда–Киари	4
Ретрансплантация печени	7
Другое	9

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от типа билиарной реконструкции

N больного	Тип операции	Вариант билиарной реконструкции
1, 2, 3, 4	ОТП	Холедохохоледохостомия, конец в конец
5	ОТП	Холедохоеюностомия



Рис. 1. МР-холангиография. Определение размера стента



Рис. 2. Позиционирование стента

ции желчных путей производилась окончательная оценка локализации и протяженности стриктуры. Обязательным считали выполнение папиллосфинктеротомии перед проведением стентирования, что предотвращает окклюзию Вирсунгова протока и снижает вероятность послеоперационного панкреатита. Для стентирования желчных путей нами применялся нитиноловый самораскрывающийся стент Hanarostent Biliary (M.I. Tech Co., Ltd). Все металлические стенты были диаметром 1 см и от 6 до 8 см длиной, размер и длина стента рассчитывались предварительно на основании МР-холангиографии. После проведения проводника за стриктуру стент позиционировался на 1–1,5 см ниже конfluence проксимально (рис. 2), а дистальный конец выступал в просвет двенадцатиперстной кишки, по крайней мере, на 5–10 мм (рис. 3).

После выполнения стентирования пациенты наблюдались по принятому в клинике протоколу: производилась оценка клинического состояния больного, функциональных проб печени, рутинно выполнялось УЗИ брюшной полости по показаниям МР-холангиографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндоскопическая установка стента оказалась успешной с первой попытки у 3 из 4 пациентов (75%).

Таблица 3

Отдаленные результаты и осложнения стентирования

№ больного	Срок наблюдения, мес.	Осложнения
1	20	Холангит
2	14	Нет
3 (антеградная установка)	14	Холангит
4	6	Нет
5 (антеградная установка)	24	Нет



Рис. 3. Дистальный конец стента в просвете 12-перстной кишки

В 2 наблюдениях произведена успешная антеградная установка стента. Расположение стента после постановки представлено на рис. 4. Таким образом, стенты удалось установить всем 5 пациентам (рис. 5).

Во всех случаях после успешной установки стента наблюдали полную нормализацию клинико-лабораторных показателей в течение первых 7 суток. Отдаленные результаты и осложнения представлены в табл. 3. Следует отметить, что наблюдавшиеся 2 случая холангита не носили тяжелого характера

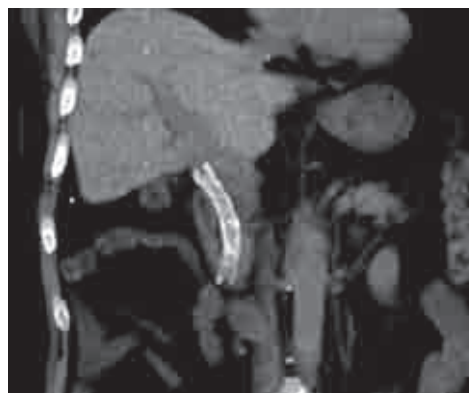


Рис. 4. Расположение стента после установки (спиральная компьютерная томография)

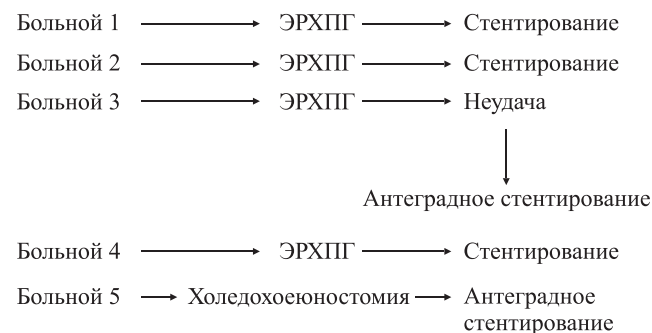


Рис. 5. Диагностическая и лечебная тактика

и после проведенной антибактериальной терапии купированы.

В одном наблюдении при сроке 14 месяцев после стентирования выполнено удаление стента без существенных технических трудностей (рис. 6) в связи с рецидивом холангита. После удаления стента эпизод лихорадки купирован на фоне проведенной антибактериальной терапии.



Рис. 6. Удаленный самораскрывающийся стент

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стенозирование желчных путей может привести к серьезным клиническим проблемам, вплоть до тяжелой инфекции билиарного дерева, сепсиса и формирования вторичного билиарного цирроза трансплантата [2].

Во многих исследованиях, посвященных лечению желчных стриктур как у пациентов после трансплантации печени, так и в случае иных стриктур, долгое время предпочтение отдавалось ЭРХПГ с установкой пластикового стента. Однако широко известны и существенные недостатки такого подхода.

Пластиковые стенты, используемые в настоящее время, имеют высокий риск окклюзии. Основным фактором, ограничивающим проходимость пластиковых стентов, является формирование бактериальных биопленок, что приводит к отложению солей желчных кислот и образованию камней, связанных со стентом [13]. Для продления срока проходимости пластиковых стентов были предложены как измененная форма стента, так и применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, аспирина или антибиотиков [13], однако все эти методы мало влияли на проходимость в естественных условиях. Все вышеуказанное обуславливает ограниченный срок проходимости стента и становится причиной окклюзии в пределах от 3 до 6 месяцев, что требует смены стента в указанные сроки [12] и, естественно, повышает риск инфекционных осложнений, особенно у иммунокомпрометированных больных после трансплантации печени. Попытки увеличить срок функционирования стента привели к внедрению металлических сетчатых конструкций, что уве-

личивает вероятность проходимости, но имеет несколько недостатков, в том числе врастание ткани вследствие реактивной гиперплазии [15, 16]. Поэтому непокрытые самораскрывающиеся стенты длительное время не рекомендовались для лечения желчных стриктур. В попытке улучшить результаты были внедрены покрытия для металлических стентов [3] с хорошими непосредственными результатами. Улучшенная проходимость и продленное функционирование по сравнению с непокрытыми стентами [15] в сочетании с теоретической возможностью удаления стентов побудило нас к использованию данной методики в нашем центре. Trentino и соавторы [18] описали размещение частично покрытого металлического стента и его удаление через 6 месяцев у пациентов со стриктурой анатомоза после трансплантации печени. Недавними исследованиями показана принципиальная возможность [19] чрескожной антеградной установки покрытого металлического стента. Kahaleh и соавторы [12] сообщили о результатах коррекции стриктуры с использованием покрытого металлического стента в серии из 65 пациентов. Число успешных процедур составило 59 (90%). В нашей небольшой серии наблюдений отмечено 80% успешных первичных процедур. В итоге у всех 5 пациентов с анатомическими стриктурами удалось выполнить намеченную программу с хорошим непосредственным результатом. В серии Kahaleh [12] ранние осложнения возникли у 6 пациентов (8%), половина из которых была связана со стентом. Поздние осложнения наблюдали у 11 пациентов (14%), 8 из которых (73%) были связаны со стентом. У 11 – дистальная миграция стента. В нашей серии наблюдений, как уже указывалось, мы наблюдали лишь 2 случая холангита, которые не носили серьезного характера и были купированы антибактериальной терапией. Таким образом, использование покрытых нитиновых стентов представляется перспективным по следующим соображениям:

- относительная простота установки;
- уверенное обеспечение каркасной функции;
- длительное отсутствие необходимости смены стента;
- «профилактика» ретроградного инфицирования при частой смене стента.

Предварительные результаты нашего исследования показывают эффективность и безопасность применения покрытого самораскрывающегося металлического стента у пациентов со стриктурой билиобилиарного и билиодегестивного анатомоза после трансплантации печени. Наши результаты ограничены достаточно небольшим временем наблюдения, требуют изучения вопросы возможности замены стента, развития рецидивов после его удаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени // Трансплантология. 2009; 2: 44–50.
Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation // Transplantologija. 2009; 2: 44–50
2. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 4: 11–16.
Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2012; 4: 11–16.
3. Hu B., Gao D.J., Yu F.H., Wang T.T., Pan Y.M., Yang X.M. Endoscopic stenting for posttransplant biliary stricture: usefulness of a novel removable covered metal stent // J. Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011 Sep; 18 (5): 640–645.
4. Buck D.G., Zajko A.B. Biliary complications after orthotopic liver transplantation // Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2008; 11: 51.
5. Tarantino I., Traina M. Fully covered stents in biliary stenosis after orthotopic liver transplantation // Endoscopy. 2012; 44 (3): 246–250.
6. Alazmi W.M., Fogel E.L., Watkins J.L. Recurrence of anastomotic biliary stricture in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplant // Endoscopy. 2006; 38: 571.
7. Mahajan A., Ho H., Saber B. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation // Gastrointest Endosc. 2009; 70: 303.
8. Traina M., Tarantino I., Barresi L. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: a preliminary study // Liver Transpl. 2009; 15: 1493.
9. Wang A.Y., Ellen K., Berg C.L. Fully covered self-expandable metallic stents in the management of complex biliary leaks: preliminary data – a case series // Endoscopy. 2009; 41: 781.
10. Bentabak K. Adult-to-adult living related liver transplantation: preliminary results of the Hepatic Transplantation Group in Algiers // Transplant. Proc. 2005; 37: 2873–2874.
11. Thulavath P.J., Atassi T., Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation // Liver Int. 2003; 23: 156–162.
12. Kahaleh M., Behm B., Clarke B.W., Brock A., Shami V.M., De La Rue S.A. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? // Gastrointest Endosc. 2008; 67: 446–454.
13. Holt A.P., Thorburn D., Mirza D., Gunson B., Wong T., Haydon J. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation // Transplantation. 2007; 84: 857–863.
14. Dumonceau J.M., Deviere J., Delhaye M., Baize M., Cremer M. Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. Gastrointest Endosc. 1998; 47: 8–1736.
15. Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T., Sasahira N., Hirano K., Toda N. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut. 2004; 53: 729–734.
16. Shim C.S., Lee Y.H., Cho Y.D., Bong H.K., Kim J.O., Cho J.Y. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction // Endoscopy. 1998; 30: 345–350.
17. Thurnher S.A., Lammer J., Thurnher M.M., Winkelbauer F., Graf O., Wildling R. Covered self-expanding transhepatic biliary stents: clinical pilot study. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1996; 19: 10–14.
18. Trentino P., Falasco G., d’Orta C., Coda S. Endoscopic removal of a metallic biliary stent: case report. Gastrointest Endosc. 2004; 59: 321–323.
19. Kuo M.D., Lopresti D.C., Gover D.D., Hall L.D., Ferrara S.L. Intentional retrieval of Viabil stent-grafts from the biliary system // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006; 17: 389–397.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОПЛАЗИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

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

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

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

Цель работы. Изучение клинико-морфологических особенностей синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей – реципиентов печени. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни и выполнено гистологическое исследование нативной печени 20 детей, которые страдали гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и которым была выполнена родственная трансплантация доли печени. **Результаты.** Полученные данные указывают на более высокие значения АсАТ при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков ($p = 0,023$). При морфологическом исследовании более частым признаком синдромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков была дуктопения ($p = 0,01$). При несиндромальной форме чаще выявляется пролиферация клеток желчного эпителия, которые формируют «дуктулоподобные структуры» ($p = 0,03$). Степень воспалительно-деструктивных изменений была более выраженной при несиндромальной форме ($p = 0,01$). Фиброз или цирроз при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, формируется чаще ($p = 0,008$). **Выводы.** Полученные нами результаты указывают на более выраженные клинико-морфологические проявления при несиндромальной форме. Это позволяет утверждать о более тяжелом течении заболевания печени у пациентов с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

Ключевые слова: синдромальная и несиндромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, внепеченочные и внутрипеченочные желчные протоки, дуктопения.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC INTRAHEPATIC BILE DUCTS PAUCITY

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

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

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

Aim. To study the clinica-morphological features of syndromatic and nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts in pediatric liver transplant recipients. **Methods and results.** The clinical records were analyzed and histological studies of native livers of 20 children, who had suffered from paucity of intrahepatic bile ducts and to whom liver transplantation were made, were completed. The obtained data indicate higher levels of AST in patients with nonsyndromatic paucity of intrahepaticbile ducts ($p = 0,023$). Ductopenia was the more frequent indication of syndromatic form of paucity of intrahepatic bile ducts ($p = 0,01$), while ductular proliferations, which form «ductular structure», were discovered more often in nonsyndromatic paucity of intrahepaticbile ducts ($p = 0,03$). The extent of inflammatory-destructive changes was more expressed in nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts ($p = 0,01$). Fibrosis or cirrhosis was formed more often in nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts ($p = 0,008$). **Conclusion.** Our results indicate more severe clinical and morphological manifestations in nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts. These findings may suggest about heavier liver condition in patient with nonsyndromatic form of paucity of intrahepatic bile ducts.

Key words: syndromatic and nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts, extrahepatic and intrahepatic bile ducts, ductopenia.

После билиарной атрезии гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков занимает второе место в структуре холестатических заболеваний печени у детей и является частым показанием к трансплантации печени. Выделяют две формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдромальную и несиндромальную [1, 2]. Большинство случаев синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представлены синдромом Alagille [3], реже – синдромом Williams [4]. Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представляет собой гетерогенную группу расстройств в результате метаболических, инфекционных, иммунных нарушений, а также хромосомных дефектов [5, 6], однако во многих случаях этиология остается не выясненной – идиопатическая гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков [1, 2].

Степень выраженности морфологических изменений печени у пациентов с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков зависит от формы заболевания и не зависит от возраста больных [6]. Такая же тенденция наблюдается в отношении степени фиброза и сроков формирования цирроза печени [2, 7].

В литературе широко описаны клиничко-морфологические особенности синдрома Alagille [3, 8]. Также встречаются работы, посвященные исследованию несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, в том числе идиопатической [5, 9]. Однако имеющиеся публикации не содержат клиничко-морфологических дифференциально-диагностических критериев этих форм заболевания. Также остается не освещенным вопрос клиничко-морфологических особенностей гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков на конечной стадии заболевания, когда пациентам показана трансплантация печени. Поэтому **целью** настоящей работы явилось изучение клиничко-морфологичес-

ких особенностей при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей – реципиентов печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни и выполнено гистологическое исследование нативной печени 20 детей, которые страдали гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и которым была выполнена трансплантация фрагмента печени. В зависимости от формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 10 детей (мальчики – 2, девочки – 8) в возрасте от пяти месяцев до пяти лет (средний возраст $21,7 \pm 6,01$ месяца) с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков; 2-я группа – 10 детей (мальчики – 7, девочки – 3) в возрасте от четырех до 11 месяцев (средний возраст $7 \pm 0,86$ месяца) с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Группы были сформированы в зависимости от наличия или отсутствия экстрапеченочных аномалий внутренних органов.

К наиболее частым экстрапеченочным аномалиям у пациентов с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков относятся аномалии сердца и сосудов, которые были выявлены у 80% пациентов. При этом стеноз ствола легочной артерии был у четырех пациентов (40%), стеноз надклапанной части аорты – у одного пациента (10%), дефект межпредсердной перегородки встретился у двоих детей (20%), дефект межжелудочковой перегородки – у одного ребенка (10%). К другим аномалиям, типичным для этой группы пациентов, относятся аномалии скелета, глаз и почек. Характерной аномалией скелета является деформация дуг грудных позвонков в виде бабочки, которая была выявлена у четырех детей (40%). Основной аномалией

Готье Сергей Владимирович – академик РАМН, проф., директор ФГБУ «ФНЦТИО»; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ИМГУ имени И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Ирышкин Олег Евгеньевич* – врач-ординатор патологоанатомического отделения того же центра. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., зав. отделом клинической патологии того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов ИМГУ имени И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко). *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии и трансплантации, проф. той же кафедры.

Для корреспонденции: Ирышкин Олег Евгеньевич. Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 968 856 81 77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

Gautier Sergey Vladimirovich – Director Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head Department of Transplantology and Artificial organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Iryshkin Oleg Yevgenievich* – resident of department of pathology Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Iljinsky Igor Mikhaylovich* – doct. of med. sci., Head of department of pathology at the same center, professor, Chair of Transplantology and artificial organs I.M. Sechenov. First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., principal research fellow of department of abdominal surgery and transplantology at the same center.

For correspondence: Iryshkin Oleg Yevgenievich. Address: Schukinskaya 1, 123182, Moscow, Russian Federation. Phone: +7 968 856 81 77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

глаза является задний эмбриотоксон, который был обнаружен у двух пациентов (20%). Аномалии почек диагностированы у четырех больных (40%), из них дисплазия почек – у троих пациентов (30%), а кисты почек – у одного больного (10%). У семи пациентов (70%) были характерные черты лица (выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, маленькие челюсти с острым подбородком), что придавало лицу вид перевернутого треугольника.

Как известно, для постановки клинического диагноза «синдром Alagille» необходимо наличие трех из пяти основных клинических проявлений. К характерным клиническим признакам, свойственным синдрому Alagille, относятся: холестаза, стеноз легочной артерии и/или другие аномалии сердца, аномалии скелета (чаще всего бабочковидная деформация дуг грудных позвонков), аномалии глаза (задний эмбриотоксон) и характерные черты лица [8, 10]. В нашем исследовании все пять клинических признаков присутствовали у одного больного, четыре – у троих, три – у двоих и только два характерных признака – у четырех детей.

Таким образом, на основании клинических данных десяти пациентов с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков у 60% больных был выявлен синдром Alagille, а в 40% наблюдений – гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков с синдромальными проявлениями. При несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков экстрапеченочные аномалии отсутствовали.

Клиническая оценка основывалась на анализе данных истории болезни пациентов, включающих: анамнез жизни, анамнез заболевания, семейный анамнез, данные инструментальных методов исследования и протокола операции. Оценка лабораторных показателей включала биохимические проявления холестаза и биохимического синдрома цитолиза. Также всем пациентам проводилась оценка синтетической функции печени, включающая анализ уровня сывороточного альбумина, фибриногена и протромбинового индекса (ПТИ). Учитывали результаты клинических и лабораторных исследований, выполненных за 1–2 дня до трансплантации печени.

Морфологические методы включали макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов удаленной печени пациентов. Гистологический материал фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 6,8–7), обезвоживали в спиртах восходящей крепости, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 4–5 мкм на микротоме фирмы Leica RM 2145. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, а также проводили PAS-реакцию. Изучение гистологиче-

ских срезов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM6000 В. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений в удаленной печени оценивали с использованием индекса гистологической активности хронических гепатитов по Knodell, а также оценивали дистрофические изменения в гепатоцитах, степень выраженности интрацеллюлярного и протокового холестаза, наличие или отсутствие гигантоклеточной трансформации гепатоцитов, выраженность дуктопии и/или пролиферации желчных протоков в портальных трактах и фиброзных септах. Для оценки степени фиброза использовали индекс Desmet.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (Statsoft). Учитывая ненормальное распределение полученных показателей, сравнение двух независимых групп осуществляли непараметрическими методами. Для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков применяли критерий χ^2 . Корреляционный анализ данных производили с применением коэффициента корреляции Спирмэна (Rs). Достоверными считали различия средних при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования. В группе синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков трое детей (30%) были рождены на 38-й неделе, семь детей – на 40-й неделе беременности. В трех наблюдениях беременность сопровождалась внутриутробной инфекцией: хламидиоз, уроплазмоз и обострение герпетической инфекции. В группе несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков восемь детей (80%) были рождены в срок, один ребенок – на 30-й неделе и один – на 32-й неделе беременности. В четырех наблюдениях беременность протекала на фоне цитомегаловирусной инфекции, в двух наблюдениях на фоне обострения герпетической инфекции. Следует отметить, что в одном наблюдении родители были родственниками (двоюродные брат и сестра).

Стойкая или прерывистая желтуха была выявлена у девяти пациентов (90%) с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. При этом желтуха у 80% детей определялась с 1–3-х суток жизни, а у одного пациента желтуха отмечена в возрасте одного месяца. Кожный зуд присутствовал у пяти пациентов (50%). Стул был окрашенным или слабоокрашенным у восьми пациентов (80%), а у двух (20%) отмечалась стойкая ахолия стула. У всех детей с несиндромальной ги-

поплазией внутрипеченочных желчных протоков определялась желтуха: у девяти детей (90%) с 1–3-го дня жизни, у одного ребенка (10%) на второй неделе после рождения. Кожным зудом страдали два пациента (20%). У шести больных (60%) стул был окрашенным или слабоокрашенным, а у четырех детей (40%) – ахоличным.

У всех пациентов с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков присутствовала гепатомегалия, которая определялась пальпаторно. Край печени выступал на $3,7 \pm 0,25$ см ниже края реберной дуги по средне-ключичной линии у пациентов с синдромальной формой и на $4,3 \pm 0,21$ см – при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Спленомегалия была выявлена у восьми пациентов (80%) с синдромальной (в среднем $+3,0 \pm 0,68$ см) и у девяти пациентов (90%) с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков (в среднем $+4,0 \pm 0,71$). Гепатоспленомегалия была более выраженной при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, однако различия статистически не достоверны.

Известно, что у детей с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков частыми бывают задержка роста и дефицит массы тела, а у некоторых больных – нарушение психомоторного развития [10]. В нашем исследовании уровень физического развития и его гармоничность определяли с использованием таблиц стандартов центильного типа. Дефицит или избыток массы тела оценивали в процентах с использованием вневозрастных массо-ростовых центильных таблиц с учетом пола ребенка. Распределение пациентов по уровню физического развития представлено в табл. 1.

При синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у большинства пациентов (70%) был выявлен очень низкий уровень физического развития, реже наблюдали низкий (10%), ниже среднего (10%) и средний (10%) уровень физического развития. В этой группе пациентов превалировало дисгармоничное развитие (n = 9; 90%).

При несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков уровень физического развития варьировал в более широких пределах: очень низкий уровень физического развития – у 30% пациентов, низкий – также у 30% пациентов, средний – в 10% наблюдений, выше среднего – 10% и высокий – у 20% пациентов. Гармоничное развитие определялось у двух пациентов (20%), дисгармоничное – у восьми детей (80%).

Дефицит массы по длине тела при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был выявлен у пяти пациентов (50%) и составлял в среднем $12,8 \pm 2,15\%$, избыток массы был у четырех больных (40%) и составлял в среднем $26,3 \pm 12\%$. У одного больного отклонений массы тела от роста не отмечено.

При несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков были получены следующие результаты: дефицит массы тела у восьми пациентов (80%) в среднем составлял $13,6 \pm 3,84\%$, избыток массы тела был выявлен у двух больных и составлял в среднем $30,5 \pm 1,5\%$. При сравнении дефицита или избытка массы тела у детей с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков статистически достоверных различий не получено.

Задержка психомоторного развития была отмечена у одного пациента с синдромальной и у одного с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков.

Таким образом, на основании проведенного исследования статистически достоверных различий в клинических проявлениях синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков не было выявлено.

Результаты лабораторных исследований. При сравнении основных лабораторных показателей функции печени у пациентов с несиндромальной по сравнению с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков были более высокие значения холестаза и биохимического синдрома цитолиза (табл. 2). У пациентов обеих групп повышение уровня билирубина в сыворотке

Таблица 1

Уровень физического развития у детей с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков

Уровень физического развития	Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	p
Очень низкий (<3 центилей)	7/10	3/10	0,07
Низкий (3–10 центилей)	1/10	3/10	0,26
Ниже среднего (10–25 центилей)	1/10	0/10	0,3
Средний (25–75 центилей)	1/10	1/10	1,0
Выше среднего (75–90 центилей)	0/10	1/10	0,3
Высокий (90–97 центилей)	0/10	2/10	0,14

Таблица 2

Лабораторные проявления гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей с синдромальной и несиндромальной формой

Показатели	Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	p
Билирубин общий, мкмоль/л	256,3 ± 63,38	361,0 ± 41,21	0,14
Билирубин прямой, мкмоль/л	141,9 ± 33,19	195,0 ± 19,31	0,24
ЩФ, ЕД/л	682,3 ± 100,56	745,7 ± 106,26	0,75
ГГТП, ЕД/л	116,7 ± 39,36	183,7 ± 72,72	0,49
Холестерин, ммоль/л	8,0 ± 2,51	5,5 ± 0,92	0,21
АлАТ, ЕД/л	136,7 ± 32,03	187,6 ± 29,26	0,21
АсАТ, ЕД/л	188,9 ± 34,48	391,6 ± 66,4	0,023
Общий белок, г/л	76,5 ± 1,89	77,5 ± 1,63	0,54
Альбумин, г/л	37,3 ± 2,18	40,2 ± 1,83	0,3
Протромбиновый индекс, %	70,1 ± 5,99	67,3 ± 4,89	0,79
Фибриноген, мг/л	2687,0 ± 293,9	2689,2 ± 230,4	0,97
АЧТВ, сек	43,6 ± 3,36	42,3 ± 6,56	0,23

происходило в основном за счет прямой фракции. Повышение активности трансаминаз было более выражено также при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Следует отметить, что повышение уровня АсАТ было более выраженным, чем повышение АлАТ. Статистически значимые отличия были получены только в отношении АсАТ ($p = 0,023$). Коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков составлял 1,4, тогда как при несиндромальной – 2,1, что свидетельствует о более выраженном деструктивном поражении печени. Важно отметить, что нарушение синтетической функции печени было у всех пациентов обеих групп, однако к моменту операции биохимические показатели были скорректированы.

Результаты макроскопического исследования. У всех пациентов с несиндромальной и у семи пациентов (70%) с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков макроскопически печень была мелкозернистой, цвет варьировал от желто-зеленого до темно-зеленого. В трех наблюдениях (30%) синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков печень имела гладкую поверхность и коричневую окраску.

Из литературы известно, что гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков может сочетаться с аномалиями наружных желчевыводящих путей [1]. В нашем исследовании гипоплазия желчного пузыря была выявлена у девяти детей (90%) с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и у восьми пациентов (80%) с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Гипоплазия холедоха имела место у шести больных (60%) с синдромальной и семи (70%) пациентов с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков.

У одного ребенка (10%) с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков в проекции паренхимы всех сегментов печени были выявлены множественные кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков размерами от 5,0 до 30,0 мм. Подобные изменения внутрипеченочных желчных протоков при синдроме Alagille описаны в литературе [11].

Результаты гистологического исследования. Патогистологические особенности удаленной нативной печени детей-реципиентов с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представлены в табл. 3.

Основной гистологической характеристикой синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является дуктопения, которая определяется как снижение количества желчных протоков по отношению к количеству порталных трактов [6]. В нашем исследовании дуктопения была выявлена у 90% пациентов с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. В большинстве порталных трактов при наличии артерии и вены отсутствовали желчные протоки (рис. 1), тогда как при несиндромальной форме дуктопения определялась только в 30% наблюдений ($p = 0,01$). По данным литературы, дуктопения при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей старше 6 месяцев встречается в 90–95% наблюдений [7, 10].

Пролиферация желчных протоков легкой или умеренной степени в порто-портальных фиброзных септах в сочетании с исчезновением желчных протоков в порталных трактах была отмечена у четырех пациентов (40%) с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. У этих пациентов пролиферация желчных протоков сочеталась с развитием цирроза в трех наблюдениях, что со-

Таблица 3

Основные морфологические признаки гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей с синдромальной и несиндромальной формой

Признак	Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	p
Активность воспаления по Knodell, баллы	2,9 ± 0,43	1,6 ± 0,37	0,01
Перипортальные и мостовидные некрозы	6/10	4/10	0,37
Внутридольковые фокальные некрозы и баллонная дистрофия гепатоцитов	7/10	4/10	0,18
Воспалительная инфильтрация портальных трактов:			
моноклеарная	7/10	6/10	0,64
полинуклеарная	0/10	1/10	0,3
Степень выраженности фиброза по Desmet, баллы:	3,9 ± 0,1	2,7 ± 0,37	0,008
портальный фиброз без септ (1 балл)	0/10	2/10	0,14
портальный фиброз с единичными септами (2 балла)	0/10	2/10	0,14
многочисленные септы без цирроза (3 балла)	1/10	3/10	0,26
цирроз (4 балла)	9/10	3/10	0,01
Перисинусоидальный фиброз	8/10	4/10	0,07
Склероз стенки центральных вен	10/10	8/10	0,14
Пролиферация желчных протоков	7/10	4/10	0,18
деструкция (дистрофия и некроз) клеток желчного эпителия	7/10	4/10	0,18
пролиферация клеток желчного эпителия формирующих «дуктулоподобные структуры»	4/10	0/10	0,03
Дуктопения	3/10	9/10	0,01
Дистрофия и склероз интимы артерий портальных трактов	1/10	3/10	0,26
Степень выраженности холестаза:			
застой желчи внутриклеточно	9/10	8/10	0,53
застой желчи в желчных капиллярах	9/10	8/10	0,53
застой желчи в желчных протоках	7/10	5/10	0,36
Белковая дистрофия гепатоцитов	9/10	7/10	0,26
Жировая дистрофия гепатоцитов	1/10	1/10	1,0
Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов	4/10	1/10	0,12
Кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов «песочные ядра»	2/10	1/10	0,53
Расширение и полнокровие синусоидов	5/10	6/10	0,65

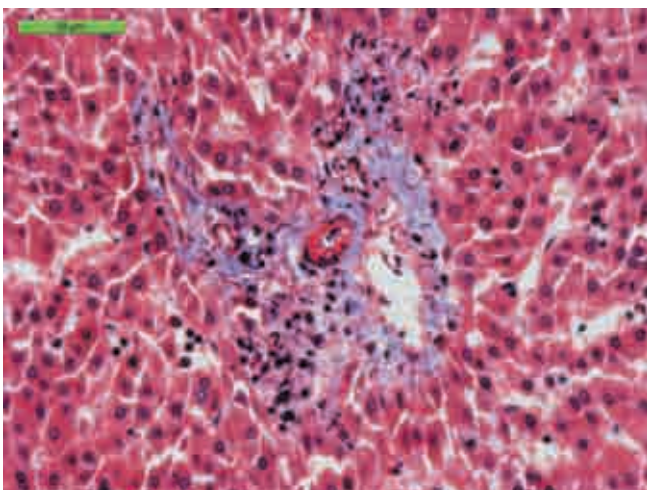


Рис. 1. Синдромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков у мальчика семи месяцев. В портальном тракте имеются артерия, вена и отсутствует желчный проток. Окраска трихромом по Масону. 40×10

ответствует данным литературы [12]. Выраженная пролиферация желчных протоков при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков была выявлена у семи пациентов (70%). При этом следует отметить различия в структуре пролиферированных желчных протоков при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. На рис. 2 видны пролиферирующие желчные протоки с дистрофией и некротическими изменениями холангиоцитов у пациента с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков.

У всех пациентов с пролиферацией желчных протоков при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков также были выявлены дистрофия и некроз эпителиоцитов желчных протоков. Однако в четырех наблюдениях (40%) холангиоциты располагались группами, формируя «дуктулоподобные» структуры в

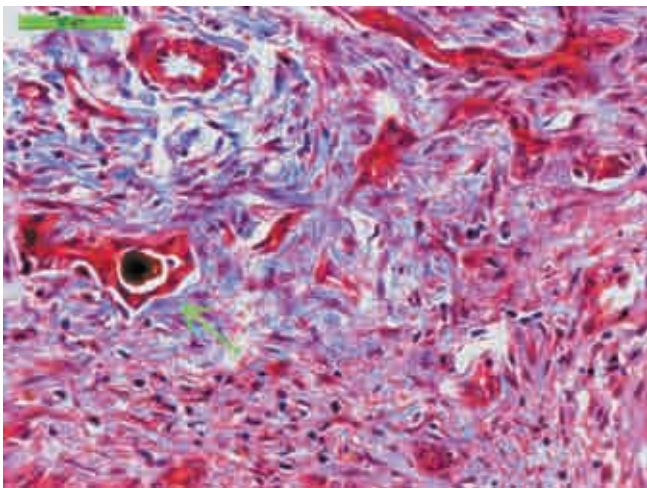


Рис. 2. Дистрофия и некроз эпителиоцитов желчных протоков в портальном тракте печени у мальчика шести месяцев с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40×10

фиброзных септах (рис. 3) и вокруг сосудов портальных трактов (рис. 4). При синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков формирование дуктулоподобных структур отсутствовало, это различие статистически достоверно ($p = 0,03$). Эти особенности могут быть связаны с нарушением эмбриогенеза внутрипеченочного билиарного дерева (нарушение развития протоковой пластины). Как известно из литературы [12, 13], отсутствие нормальных желчных протоков и пролиферация несформированных желчных протоков с распределением гипоплазированных клеток желчного эпителия вокруг артерии и вены портальных трактов являются следствием нарушения эмбриогенеза внутрипеченочных желчных прото-

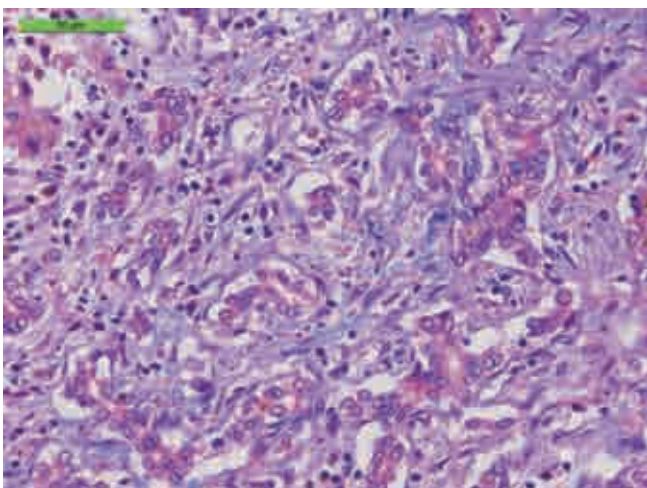


Рис. 3. Холангиоциты в фиброзных септах располагаются группами, формируя «дуктулоподобные» структуры у мальчика в возрасте четырех месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40×10

ков при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

При сравнении степени холестаза между группами синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков статистически значимых различий не выявлено. При обеих формах гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был выявлен умеренный интрацеллюлярный холестаз, накопление желчи в желчных капиллярах, в желчных протоках портальных трактов и фиброзных септ. Так, интрацеллюлярный холестаз был выявлен у 80% пациентов с синдромальной и у 90% с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, накопление желчи в желчных капиллярах – в 80 и 90% наблюдений, в желчных протоках портальных трактов и фиброзных септ – в 50 и 70% наблюдений соответственно.

Степень гистологической активности при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков была оценена в баллах с использованием индекса Knodell. У пациентов с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков воспалительно-деструктивные изменения были достоверно более выраженными, чем при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков ($p = 0,01$). Следует отметить, что при несиндромальной форме перипортальные и мостовидные некрозы, а также внутридольковые фокальные некрозы и баллонная дистрофия гепатоцитов (рис. 5) были более выраженными. Статистически достоверных различий в частоте выявления этих признаков не отмечено. Степень воспалительной инфильтрации портальных трактов была минимальной в обеих группах и представлена в основном малыми лимфоцитами. Отметим, что суммарная оценка гистологической

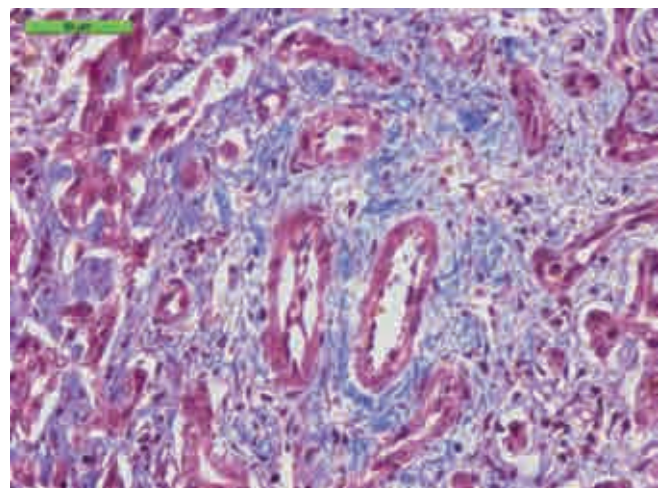


Рис. 4. Гипоплазированные желчные протоки распределены вокруг артерий портального тракта у девочки четырех месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40×10

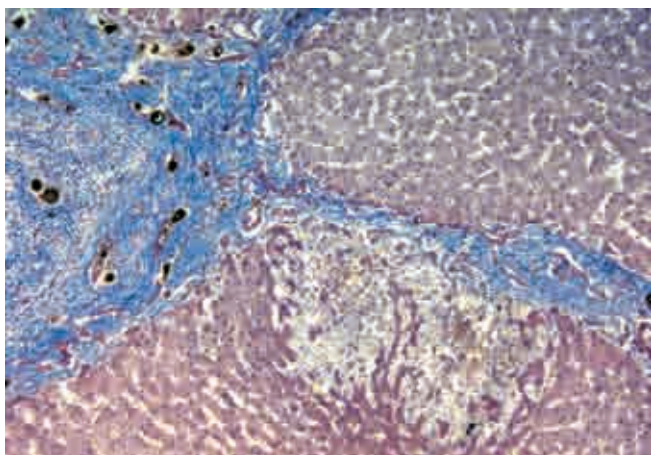


Рис. 5. Очаговый некроз в 1-й зоне ацинуса у девочки восьми месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 10x10

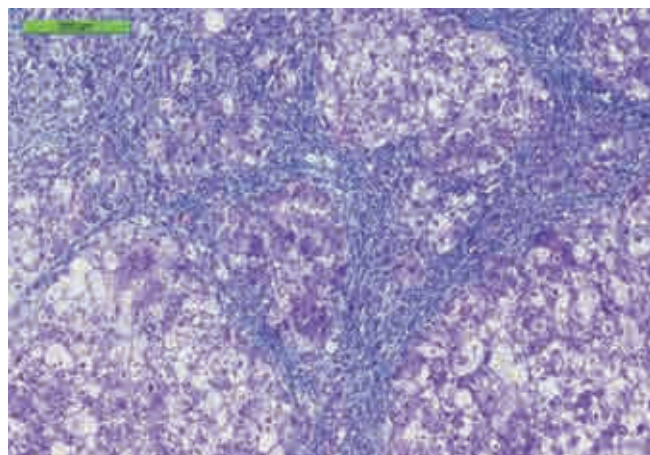


Рис. 6. Цирроз печени у мальчика 11 месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 10x10

активности по Knodell в обеих группах была минимальной или слабовыраженной.

Формирование фиброза и цирроза печени, было более выражено у пациентов с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков ($p = 0,008$). У девяти пациентов (90%) с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков были выявлены гистологические признаки цирроза печени (рис. 6), тогда как цирроз печени при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков мы наблюдали только у троих больных (30%). Полученные нами данные соответствуют результатам работ Emerick с соавт. [7] и Geller с соавт. [2], которые также отмечали более частое развитие цирроза печени при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (более 50%), чем при синдромальной (15% наблюдений).

Степень перисинуоидального фиброза (рис. 7) также была более выражена при несиндромальной, чем при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: 80 и 40% соответственно. Кроме того, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов встречалась чаще при несиндромальной, чем при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: 40 и 10% соответственно. Однако различия в частоте перисинуоидального фиброза и гигантоклеточной трансформации гепатоцитов статистически не достоверны.

В трех наблюдениях (30%) при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков в мышечном слое артерий портальных трактов была выявлена атрофия гладкомышечных клеток с замещением их соединительной тканью (рис. 8). У пациентов обеих групп были выявлены такие гистологические признаки, как расширение

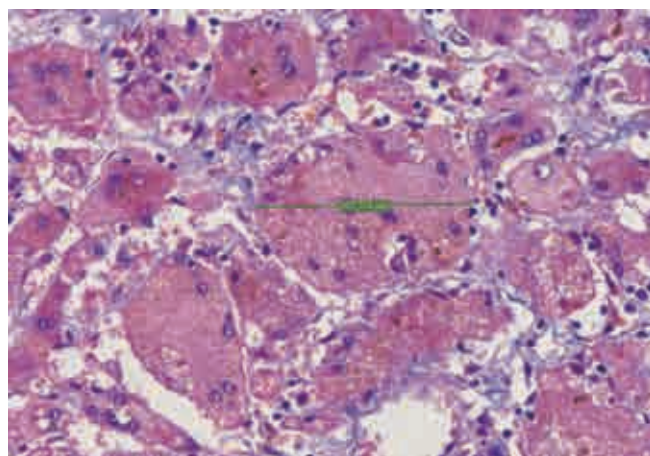


Рис. 7. Перисинуоидальный фиброз и гигантоклеточная трансформация гепатоцитов у мальчика четырех месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40x10

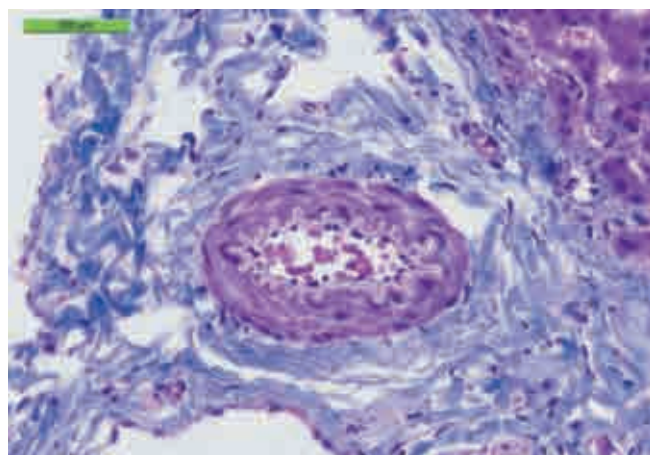


Рис. 8. Атрофия гладкомышечных клеток с замещением их соединительной тканью в мышечном слое артерии портального тракта у девочки 40 месяцев с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40x10

и полнокровие синусоидов, формирование «псевдотубул» из гепатоцитов, кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов с появлением так называемых «песочных ядер». Эти морфологические признаки почти в равной степени встречались при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

Таким образом, морфологическая картина при несиндромальной, в отличие от синдромальной, гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков характеризуется более грубой структурной перестройкой как паренхимы (более выраженные перипортальные некрозы, фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов, появление большого количества гигантских многоядерных гепатоцитов, а также очагов перисинусоидального фиброза), так и портальных трактов (отсутствие нормальных желчных протоков, редко визуализируются артерии и вены, экспрессия пролиферации несформированных желчных протоков с распространением на фиброзные септы). Более частым патоморфологическим признаком синдромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является дуктопения ($p = 0,01$). Частым проявлением несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков являются пролиферированные клетки желчного эпителия, формирующие «дуктулоподобные структуры» ($p = 0,03$). Степень воспалительно-деструктивных изменений была более выраженной при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Фиброз или цирроз при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков формируется чаще ($p = 0,008$).

С целью выявления клинико-морфологической взаимосвязи у пациентов с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был проведен корреляционный анализ. Сравнивали биохимические показатели с выраженностью воспалительно-деструктивных изменений и уровнем фиброза печени, однако корреляционный анализ не выявил связи между биохимическими показателями с уровнем фиброза или активностью деструктивно-воспалительных изменений печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные указывают на более выраженные клинико-морфологические проявления при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. При исследовании клинических данных достоверных различий при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков не получено. Были выявлены достоверно значимые различия в биохимическом проявлении синдрома цитолиза при

несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (уровень АсАТ).

Морфологическое исследование подтверждает более частое выявление пролиферированных несформированных желчных протоков у пациентов с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Дуктопения выявляется чаще при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Степень воспалительно-деструктивных изменений печени при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является более выраженной. Также при этой форме более выражен фиброз и чаще формируется цирроз печени. Эти результаты позволяют утверждать о более тяжелом течении заболевания печени у пациентов с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Figiel S.C., Franco A., Pucar D., Lewis K.N., Lee J.R.* Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis // *J. Radiol. Case. Rep.* 2012; 6 (2): 29–38.
2. *Geller S.A., Petrovic L.M.* Biopsy Interpretation of the Liver, 2nd. ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009: 416.
3. *Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzic N.* Alagille syndrome and liver transplantation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (1): 11–15.
4. *Pober B.R.* Williams-Beuren syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2010; 362: 239–252.
5. *Kocak N., Gürakan F., Yüce A., Caqlar M., Kale G., Gokus S.* Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24 (1): 44–48.
6. *Mizuguchi Y.* Liver Biopsy in Modern Medicine. InTech. 2011: 378.
7. *Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A.* Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis // *Hepatology.* 1999; 29 (3): 822–829.
8. *Turnpenny P.D., Ellard S.* Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // *Eur. J. Human Genetics.* 2012; 20 (3): 251–257.
9. *Kahn E.I., Daum F., Markowitz J., Teichberg S., Duffly L., Harper R., Aiges H.* Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood // *Hepatology.* 1986; 6 (5): 890–901.
10. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D.* MacSween's Pathology of the Liver, 5th. ed. // Churchill Livingstone. 2006: 992.
11. *Gorelick F.S., Dobbins J.W., Burrell M., Riely C.A.* Biliary tract abnormalities in patients with arteriohepatic dysplasia // *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27 (9): 815–820.
12. *Hashida Y., Yunis E.J.* Syndromic paucity of interlobular bile ducts: hepatic histopathology of the early and endstage liver // *Pediatr. Pathol.* 1988; 8: 1–15.
13. *Desmet V.J.* Pathogenesis of Ductal Plate Abnormalities. *Mayo Clinic Proceedings.* 1998; 73 (1): 80–89.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ В ПЕЧЕНЬ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДЛИТЕЛЬНУЮ ПОДДЕРЖКУ ПРОЦЕССОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В ПОВРЕЖДЕННОЙ ПЕЧЕНИ

Шагидулин М.Ю.^{1, 2}, Онищенко Н.А.^{1, 2}, Крашенинников М.Е.¹, Ильинский И.М.^{1, 2}, Люндуп А.В.³, Севастьянов В.И.¹, Можейко Н.П.¹, Готье С.В.^{1, 2}

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

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

³ НИИ молекулярной медицины (директор – проф. В.Н. Николенко) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-кор. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Разработка метода пролонгированной восстановительной регенерации поврежденной печени. **Материалы и методы.** На крысах Вистар с хроническим фиброзирующим повреждением печени (n = 70) выполнено 3 группы опытов: I гр. (n = 20) – контроль; во II гр. (n = 20) трансплантировали суспензию клеток печени; в III гр. (n = 30) в печень трансплантировали клеточно-инженерные конструкции (КИК): клетки печени и ММСК КМ в биодegradируемом геле «Сфера®ГЕЛЬ-лонг». Восстановительную регенерацию оценивали, используя биохимические и морфологические методы на 30, 60, 90 и 180-е сут. **Результаты.** Показано, что во II и III гр. достоверно ускоряются процессы восстановительной регенерации в поврежденной печени по сравнению с I гр. Нормализация биохимических показателей во II и III гр. наступала в сроках до 30 сут вместо 90 сут в I группе. Нормализация морфологических показателей, степень дефиброзирования и жизнеспособность гепатоцитов более выражена и пролонгирована в III гр. на всех сроках. Выявлена интеграция КИК структурами печени с формированием новых желчных протоков через 90 и 180 сут. **Заключение.** Более высокий уровень и пролонгированные сроки регенерации печени при трансплантации КИК обусловлены созданием в КИК биологически адекватных условий для пролонгированной жизнедеятельности клеток, включенных в их структуру.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, трансплантация клеток, клеточно-инженерные конструкции.

CELL-ENGINEERING DESIGNS TRANSPLANTED INTO LIVER PROVIDE WITH PROLONGED SUPPORT OF RECOVERY PROCESSES IN DAMAGED LIVER

Shagidulin M.Y.^{1, 2}, Onischenko N.A.^{1, 2}, Krashennnikov M.E.¹, Iljinsky I.M.^{1, 2}, Lyundup A.V.³, Sevastyanov V.I.¹, Mogeiko N.P.¹, Gautier S.V.^{1, 2}

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

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

³ Research Institute of Molecular Medicine (Head – prof. V.N. Nikolenko) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim is to develop a method for a prolonged support of recovery processes in damaged liver. **Materials and methods.** It was carried out 3 groups of experiments on Wistar rats with the modeling of chronic fibrotic liver injury (n = 70): I group control (n = 20); in the II group (n = 20) a suspension of liver cells was transplanted into liver; in the III group (n = 30) cell-engineering designs (CED), which contained liver cells and BM MMSC, enclosed in a heterogeneous biodegradable gel “Sphero®GEL-long” were transplanted into damaged liver. The activity of recovery processes was evaluated by using biochemical and morphological methods in dynamics on 30, 60, 90

and 180 days. **Results.** It was shown that in the II and III gr. significantly accelerated the recovery processes in damaged livers compared with the I gr. The normalization of biochemical parameters took place in II and III during 30 days instead of 90 days in the I group. However, the normalization of morphological signs of hepatocytes their viability and a degree of defibrotic changes in liver were more pronounced and prolonged in the III group. A study showed integration of CED by liver structures with formation of new bile ducts after 90 and 180 days. **Conclusion.** Higher levels and prolonged periods of recovery processes in damaged liver after CED transplantation were due to the creation of biologically appropriate conditions for prolonged cell activity, included in their structure (donor liver cells and BM MMSC).

Key words: liver failure, cell transplantation, cell-engineering design.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых, более эффективных и доступных методов лечения острой и хронической печеночной недостаточности (ПН) остается одной из актуальных проблем современной медицины, так как смертность и нетрудоспособность при заболеваниях печени по-прежнему занимает одно из первых мест и не имеет тенденции к снижению [1, 2].

В последние 30 лет во всем мире стали разрабатываться новые методы лечения ПН, основанные на применении клеточных технологий [3–8]. Эти новые биотехнологии ставят своей задачей не только восстановление функциональной активности поврежденных клеток печени, с обратимой стадией дистрофических изменений, но и осуществление стимуляции сохранившегося резерва пролиферации

клеток печени для увеличения пула жизнеспособных паренхиматозных клеток, прежде всего гепатоцитов.

Показано, что при трансплантации суспензии аллогенных изолированных гепатоцитов как в эксперименте [9], так и в клинике [10–12] удается достигнуть компенсации нарушенных функций печени. Однако степень выраженности возникающей компенсации и ее длительность определяются: с одной стороны – тяжестью (обратимостью) исходного повреждения печени реципиента клеток, а с другой – сроками сохранения жизнеспособности и регуляторной активности донорских гепатоцитов после их трансплантации.

Известно, что изолированные аллогенные гепатоциты после трансплантации характеризуются

Готье Сергей Владимирович – академик, проф., директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Шагидулин Мурат Юнусович* – к. м. н., зав. отделом экспериментальной трансплантологии и искусственных органов того же центра; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко). *Онищенко Нина Андреевна* – д. м. н., проф., зав. лабораторией биотехнологий стволовых клеток того же центра; проф. той же кафедры. *Крашенинников Михаил Евгеньевич* – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории стволовых клеток того же центра. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., проф., зав. отделом клинической патологии того же центра; проф. той же кафедры. *Людуп Алексей Валерьевич* – к. м. н., зав. отделом биомедицинских исследований НИИ молекулярной медицины (директор – проф. В.Н. Николенко) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Севастьянов Виктор Иванович* – д. б. н., проф., зав. отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии того же центра. *Можейко Наталья Павловна* – к. м. н., врач патологоанатомического отделения того же центра.

Для корреспонденции: Шагидулин Мурат Юнусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: (499) 196 87 90; моб. 8 (915) 260 82 84. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

Gauthier Sergey Vladimirovich – academician of RAMSci, prof., Head Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantation and artificial organs, Moscow, Russian Federation. Head of transplantology and artificial organs department I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Shagidulin Murat Yunusovich* – cand. of med. sci., Head of experimental transplantology and artificial organs department, at the same center. Department of transplantology and artificial organs (head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier) I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Onishchenko Nina Andreevna* – doctor. of med. sci., prof., Head of the Laboratory of biotechnology stem cells at the same center; department of transplantology and artificial organs (head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier) I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Krashennnikov Mikhail Evgenievich* – cand. of bio. sci., Senior Research Fellow of Stem Cells Laboratory at the same center. *Ilyinsky Igor Mikhailovich* – doctor. of med. sci., prof., Head of Clinical Pathology Department at the same center. Department of transplantology and artificial organs (head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier) I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Lyundup Alexey Valerievich* – cand. of med. sci., Head of Department Research Institute of Molecular Medicine (Head – prof. V.N. Nikolenko), I.M. Setchenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Sevastyanov Viktor Ivanovich* – doctor. of med. sci., prof., Head of the department of biomedical technologies and tissue engineering at the same center. *Mozheiko Natalia Pavlovna* – cand. of med. sci., the doctor of Clinical Pathology Department at the same center.

For correspondence: Shagidulin Murat Yunusovich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: (499) 196 87 90; mob. 8 (915) 260 82 84. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

непродолжительностью сроков (до нескольких месяцев) их индуцирующего воздействия на процессы восстановительной регенерации [11], и это проявляется рецидивами клинических проявлений ПН особенно у больных с циррозом печени.

Полагают, что непродолжительные сроки индуцирующего воздействия взвеси изолированных гепатоцитов вызваны рядом причин: использованием клеток донорской печени с крайне низким содержанием собственных активно функционирующих стволовых/прогениторных (клеток Ито) [13]; отсутствием в используемой взвеси донорских клеток таких структур, которые бы формировали условия для их прикрепления и контактного взаимодействия с образованием клеточных ассоциатов типа печеночных долек; отсутствием защиты аллогенных клеток от иммунного отторжения в организме реципиента.

Для устранения причин, сокращающих сроки индуцирующего воздействия суспензии клеток донорской печени на процессы восстановительной регенерации в поврежденной печени, должен быть разработан и применен новый тип имплантируемых вспомогательных устройств, обеспечивающих условия для пролонгированного сохранения жизнеспособности и регуляторной активности донорских клеток, включенных в их структуру.

Целью настоящего исследования явилась разработка новой технологии клеточной терапии тяжелых повреждений печени путем трансплантации клеточно-инженерных конструкций, создающих условия для пролонгированного обеспечения жизнеспособности и регуляторной активности клеток донорской печени, включенных в их структуру для повышения надежности и длительности их восстановительного воздействия на поврежденную печень реципиента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. *Принцип создания трансплантируемых клеточно-инженерных конструкций* основывался на оптимизации условий для пролонгированного сохранения жизнеспособности и регуляторной активности клеток донорской печени, включенных в их структуру. Для этого наряду с клетками донорской печени в структуру клеточно-инженерных конструкций нами были включены активно функционирующие стволовые/прогениторные клетки, которые при предварительном сокультивировании с клетками донорской печени способствовали образованию клеточных ассоциатов. Для пролонгированного обеспечения контактного взаимодействия этих клеток и прикрепления их друг к другу после трансплантации в печень с сохранением способности к образованию гепатоидных структур типа пече-

ночных долек клеточные ассоциаты смешивали с гетерогенным биополимерным биodeградируемым гелем «Сфера®ГЕЛЬ-лонг».

В качестве стволовых/прогениторных клеток, способных активно поддерживать регенераторный и пролиферативный процесс в поврежденной печени реципиента, нами использовались аллогенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (ММСК КМ), которые используются в эксперименте и клинике для активации и перепрограммирования репаративных процессов в поврежденной печени, так как являются непременными участниками восстановительного морфогенеза печени и оказывают свое регуляторное воздействие на систему стволовых/прогениторных клеток печени и прежде всего на звездчатые клетки или клетки Ито [14].

ММСК КМ включались нами в структуру клеточно-инженерных конструкций и по другой причине – для торможения (или блокирования) отторжения аллогенных клеток донорской печени после трансплантации клеточно-инженерных конструкций, так как в многочисленных исследованиях были продемонстрированы их иммуно-толерогенные свойства [15, 16].

В качестве носителя для обеспечения контактного взаимодействия и длительного функционирования трансплантируемых клеточных ассоциатов нами была использована отечественная композиция гетерогенного имплантируемого геля «Сфера®ГЕЛЬ-лонг», который, несмотря на клиническое применение [17], не использовался для изготовления клеточно-инженерных конструкций (биомодулей), депонирующих клетки печени.

Оригинальность принципа создания трансплантируемых клеточно-инженерных конструкций для пролонгированной коррекции функции поврежденной печени подтверждена выдачей авторам статьи патента на изобретение [18].

2. *Подготовка клеток печени и ММСК КМ для изготовления трансплантируемой клеточно-инженерной конструкции.*

Для приготовления ассоциатов клеток печени и ММСК КМ в качестве доноров клеток использовали крыс-самцов породы Вистар/Август весом 150–170 г (n = 40). Крыс оперировали, используя для анестезии Zoletil – 100 в дозе 5 мг/100 г веса.

Приготовление первичной культуры клеток печени осуществляли бесперфузионным методом по общепринятой методике [19]. Разделение клеток на паренхиматозные и непаренхиматозные не производили.

Приготовление культуры ММСК КМ осуществляли по описанной нами ранее методике [20]. Для эксперимента использовали клетки 1-го и 2-го пассажа. Общий срок культивирования клеточного ма-

териала составлял 10 суток. Полученный материал представлял собой прикрепившиеся к пластику распластанные фибробластоподобные клетки (ММСК КМ) и считался пригодным для трансплантации, так как сохранял пролиферативную активность и не содержал погибшие клетки.

Сокультивирование клеток печени и ММСК КМ осуществляли в ростовой среде в соотношении 5:1 в течение 3 суток. После этого клеточный материал (клетки печени и ММСК КМ от аллогенного донора) в суммарной дозе $8-10 \times 10^6$ клеток на 1 реципиента (крысы) смешивали с носителем «Сферо®ГЕЛЬ-лонг» (250 мкл) и такую тканеинженерную конструкцию дробно вводили в поврежденную печень. С целью верификации трансплантированных гепатоцитов и ММСК КМ на длительных сроках путем микроскопии часть клеточного материала адгезировали на «Цитодекс».

«Сферо®ГЕЛЬ-лонг» (ЗАО «БИОМИР сервис», Москва) представляет собой гетерогенный имплантируемый гель со средним размером микрочастиц ~ 150 мкм, набухаемостью не менее 87%, рН = 4,8–7,2 и временем биорезорбции «Сферо®ГЕЛЯ» до 1 года.

3. *Моделирование хронической печеночной недостаточности* проводили для оценки корректирующих возможностей трансплантируемых клеток – в виде клеточной суспензии и клеточно-инженерных конструкций. Для этого в опытах на крысах-самцах породы Вистар весом 250–260 г ($n = 90$) моделировали хроническое токсическое фиброзирующее повреждение печени путем курсового введения CCl_4 на персиковом масле в течение 42 суток по модифицированной нами схеме. Гибель животных к концу затравки составила 20%. После моделирования ПН все животные были разделены на 3 группы; в I (контрольной) группе ($n = 20$) крысам на 7-е сутки после моделирования ПН дробно вводили в печень физиологический раствор (650 мкл); во II (2-й контрольной) группе ($n = 20$) на 7-е сутки после моделирования ПН дробно трансплантировали в печень суспензию аллогенных клеток печени в дозе $8-10 \times 10^6$ клеток в том же объеме (650 мкл); в III (опытной) группе ($n = 30$) на 7-е сутки после моделирования ПН дробно трансплантировали аллогенные сокультивированные клетки печени и ММСК КМ в составе матрикса «Сферо®ГЕЛЬ-лонг» в суммарной дозе $8-10 \times 10^6$ клеток в том же объеме (650 мкл). Иммуносупрессивную терапию в этих опытах не проводили.

Манипуляции на животных проводили с 9 до 12 часов при комнатной температуре ($t = 22-24$ °C), что исключало суточные колебания митотической активности клеток П. Работа выполнялась в соответствии с требованиями, изложенными в приказе МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. и в приложении

к приказу МЗ СССР № 565 от 04.10.1977 г.; а также в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» от 1973 г.; Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) № 1045–73 от 1973 г. и постановлением правительства Москвы от 1 октября 2002 года № 819–ПП.

4. *Оценка коррекции клинических (биохимических) и морфологических изменений в ткани печени* после моделирования ПН и трансплантации клеток в виде клеточной суспензии и клеточно-инженерных конструкций проводили через 30, 60, 90 и 180 суток. На этих сроках в сыворотке крови у животных измеряли динамику изменения концентрации печеночных трансаминаз АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы с помощью тест-полосок Reflotron™ («Roche», Швейцария). Гистологические исследования ткани печени и зон трансплантации в нее клеток печени и клеточно-инженерных конструкций проводили в парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. На гистологических препаратах в 200 полях зрения подсчитывали общее количество печеночных клеток с одновременным подсчетом количества двуядерных гепатоцитов и количества гепатоцитов с признаками жировой дистрофии и дегенерирующими ядрами и с внутриядерными липидными включениями. Проводили также окраску срезов на соединительную ткань по Маллори, Массону; а также проводили PAS-реакцию. Для характеристики клеточных культур проводили фазово-контрастную микроскопию, а также микроскопию по Номарскому, позволяющую получить псевдотрехмерное изображение.

Достоверность различий в результатах биохимического исследования крови и гистологического исследования клеточного состава ткани печени в исследуемых группах оценивали с помощью критерия t Стьюдента, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Методами световой микроскопии было установлено, что суспензия клеток, приготовленная из донорской печени, содержала 95–98% гепатоцитов, 5–2% непаренхиматозных клеток, а количество жизнеспособных клеток по окраске трипановым синим в среднем составляло $76 \pm 4\%$, так как выделяли их из неперфузированной печени.

Сокультивирование выделенных клеток печени и ММСК КМ проводили до смешивания их со «Сферо®ГЕЛЕМ» для предварительного образования клеточных ассоциатов, обеспечивающих контактное взаимодействие этих клеток в соста-

ве трансплантированных клеточно-инженерных конструкций.

После завершения моделирования хронического токсического фиброзирующего повреждения печени в организме экспериментальных животных (через 42 суток затравки) наблюдали развитие клинических признаков ПН и тяжелые структурные нарушения в печени. Уже на 43-и и 45-е сутки от начала затравки животных (1-е и 3-и сутки после окончания затравки) на фоне изменения балочного строения печеночных долек в печени отмечался выраженный полиморфизм паренхиматозных клеток, жировая дистрофия гепатоцитов, проявляющаяся появлением в большом количестве гепатоцитов с дегенерирующими ядрами и с внутриядерными липидными включениями на фоне достоверного снижения количества двуядерных гепатоцитов. Указанные изменения в структуре паренхиматозных клеток достоверно сохранялись в течение 90 суток после окончания затравки животных по сравнению с интактными животными (табл.). Уже на ранних сроках (7-е сутки) после окончания затравки отмечалась цирротическая трансформация печени, и эти нарушения прогрессировали к 60-м и 90-м суткам после окончания затравки в I группе животных

(1-я контрольная группа) за счет разрастания соединительной ткани и формирования внутريدолькового фиброза (рис. 1).

Ранние фиброзные изменения в печени этих животных (1-я контрольная группа) сопровождалась цитолитическими процессами в паренхиматозных клетках, и это нашло отражение в нарушении биохимических показателей сыворотки крови, которые проявлялись повышением активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (рис. 2).

При исследовании АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы было установлено резкое повышение этих показателей в течение первых 2 недель, но особенно в течение первой недели после затравки: активность АлАТ повышалась более чем в 4,5 раза, АлАТ – более чем в 3 раза, а щелочной фосфатазы – почти в 5 раз. К концу первого месяца исследуемые показатели снижались, но оставались на достоверно более высоком уровне по сравнению с интактными животными в течение 90 суток.

Биохимические и структурные изменения в печени, возникшие и сохраняющиеся в течение 90 суток, свидетельствовали об устойчивости созданной нами модели ПН и о пригодности ее для изучения особенностей корректирующих эффектов клеточ-

Таблица

Гистологическая характеристика гепатоцитов печени крыс после моделирования хронического токсического повреждения без и на фоне трансплантации суспензии гепатоцитов (II группа) и клеточно-инженерных конструкций (III группа)

Показатели в %	Интактная печень (норма)	Токсическое повреждение печени	I контроль (CCL ₄ + физ. р-р) n = 20					II контроль (CCL ₄ + ТХ гепатоцитов) n = 20					III опытная группа (CCL ₄ + ТХ КИК) n = 30					
			Срок после введения физ. р-ра, сут					Срок после ТХ гепатоцитов, сут					Срок после ТХ КИК, сут					
			7	14	30	60	90	7	14	30	60	90	7	14	30	60	90	180
Г с признаками жировой дистрофии	8 ± 1	* 782 ± 81	* 895 ± 87	* 509 ± 86	* 372 ± 3,5	* 125 ± 15	* 25 ± 7,0	* 786 ± 85	* 312 ± 32	* 58 ± 8	* 18,0 ± 5,3	* 13,0 ± 3,7	* 760 ± 81	* 270,3 ± 28	* 39 ± 10	* 12 ± 5	* 9 ± 1	* 8 ± 2
Г с дегенерирующими ядрами	1,3 ± 0,3	* 322 ± 31	* 308 ± 41	* 184 ± 21	* 131 ± 18	* 68,8 ± 10,3	* 15 ± 3,2	* 207 ± 23	* 128 ± 16	* 28 ± 7	* 12,0 ± 4,1	* 9,0 ± 2,4	* 202 ± 21	* 72 ± 8,4	* 20,1 ± 5,2	* 5,4 ± 0,8	* 3,1 ± 0,4	* 1,5 ± 0,12
Кол-во двуядерных Г	54,8 ± 7,2	* 32,2 ± 5,1	* 30,1 ± 6,8	* 27,7 ± 2,1	* 29,2 ± 2,6	* 35,1 ± 5,1	* 41,6 ± 3,7	* 31,2 ± 6,0	* 26,2 ± 5,1	* 38,3 ± 2,8	* 41,0 ± 3,1	* 43,1 ± 2,9	* 26,4 ± 2,3	* 32,0 ± 4,3	* 44 ± 3,8	* 48 ± 5,1	* 54 ± 4,1	* 56,3 ± 5,4
Г с внутриядерными липидными включениями	–	* 3 ± 0,5	* 28,8 ± 3,7	* 35,7 ± 3,5	* 15,0 ± 1,8	* 7,8 ± 0,7	* 3,5 ± 0,4	* 30,5 ± 4,1	* 23,8 ± 3,7	* 4,1 ± 1,0	* 2,7 ± 0,3	* 2,0 ± 0,1	* 25,8 ± 2,1	* 17,7 ± 3,3	* 3,5 ± 0,7	* 2,0 ± 0,3	* 1,8 ± 0,2	* 1,0 ± 0,1

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с нормой; ** – p < 0,05 по сравнению с 30-ми сутками в I контрольной группе; # – p < 0,05 по сравнению с 90-ми сутками во II контрольной группе.

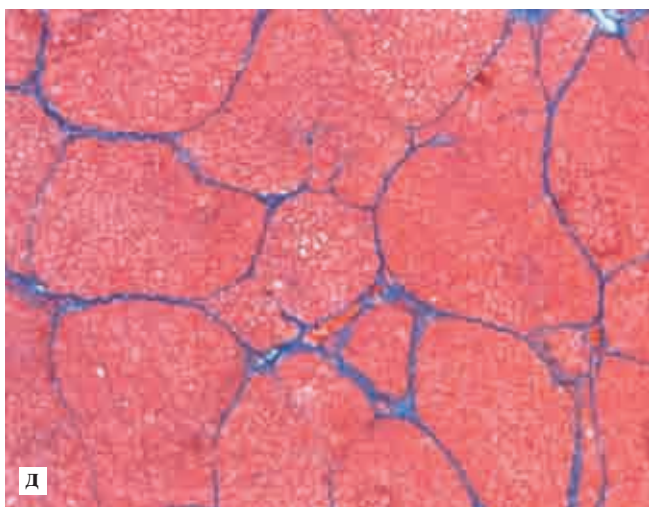
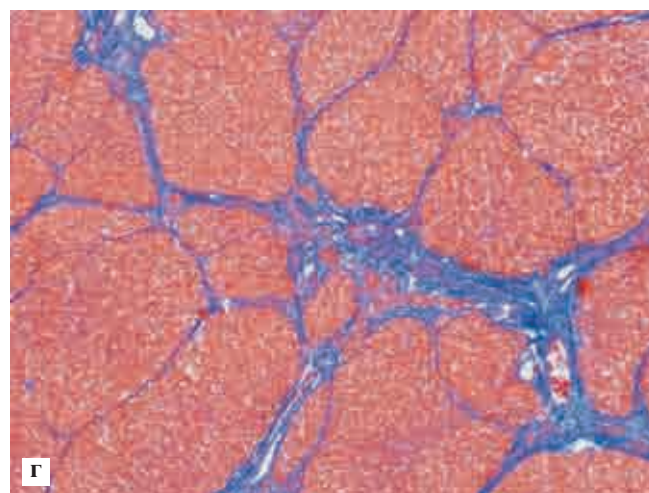
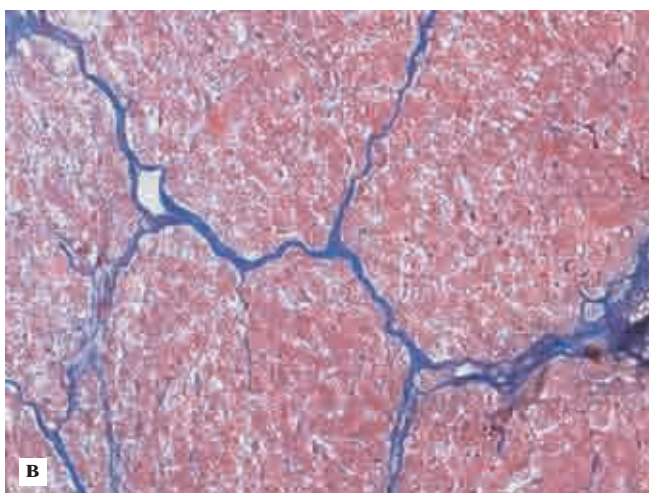
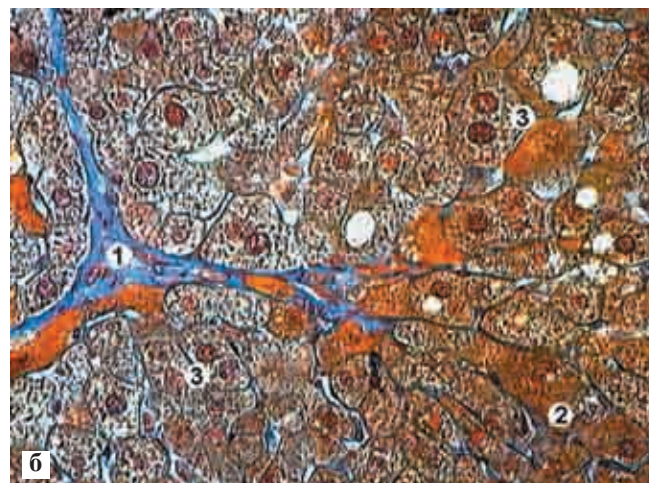
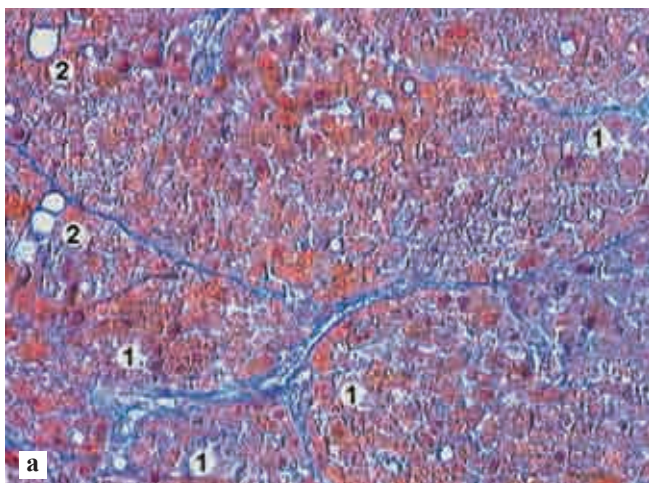


Рис. 1. Гистологическая картина ткани печени на разных сроках после завершения моделирования хронического токсического фиброзирующего повреждения печени (затравка крыс CCl_4 в течение 42 суток): а – через 3 суток после окончания затравки: 1 – ложные дольки, 2 – крупные капли жира; б – через 7 суток после окончания затравки: 1 – соединительно-тканная септа, 2 – коллагеновые волокна, 3 – двуядерные гепатоциты; в – через 60 суток, ложные дольки; г – через 90 суток, ложные дольки; д – через 180 суток, цирроз печени. Окраска на соединительную ткань по Маллори. $\times 250$

но-инженерных конструкций (III группа опытов) и суспензии свежeweделенных изолированных гепатоцитов (II группа опытов, 2-й контроль).

Сравнительный анализ динамического изучения биохимических показателей сыворотки крови и морфологических изменений в печени показал, что клеточная терапия ПН обоими методами также сопровождалась цитолитическими процессами в паренхиматозных клетках печени. Выявленные изменения проявлялись достоверным повышени-

ем АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы в сыворотке крови (рис. 2), а также достоверным повышением в ткани печени количества гепатоцитов с признаками жировой дистрофии, с дегенерирующими ядрами и с внутриядерными липидными включениями на фоне снижения количества двуядерных гепатоцитов, что, хотя и косвенно, свидетельствовало о торможении пролиферативной (митотической) активности гепатоцитов (табл.). Между тем в сравниваемых группах (II и III группы) указанные

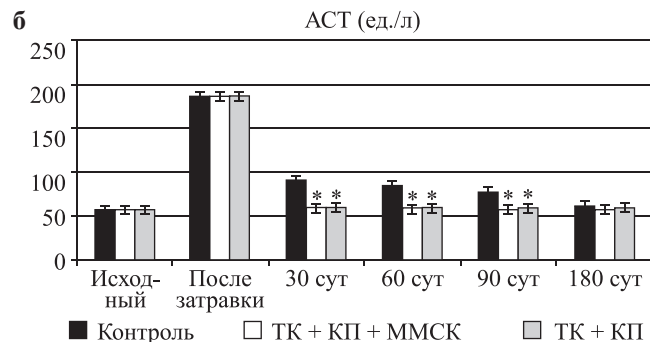
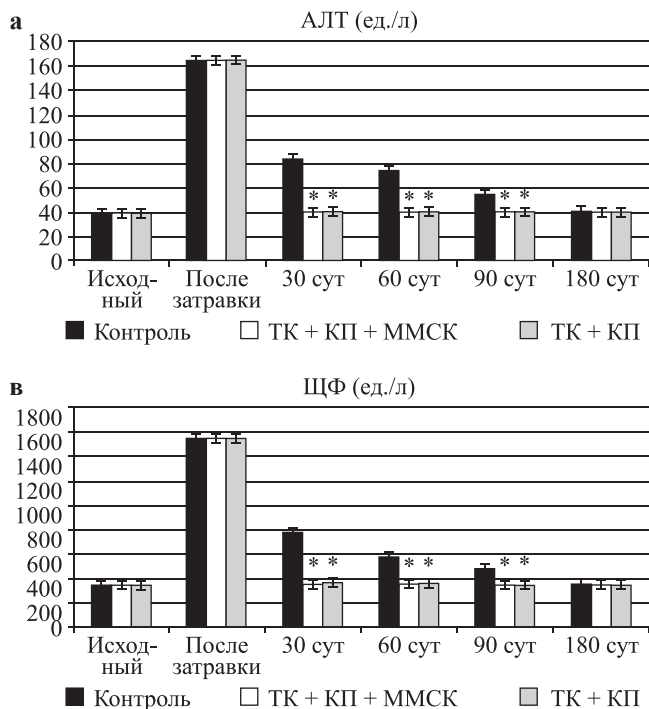


Рис. 2. Динамика восстановления трансфераз: а – АЛТ (N до 40 ЕД); б – АСТ (N до 60 ЕД) и в – щелочной фосфатазы (N до 350 ЕД) в крови у крыс после моделирования ПН: без применения клеточной терапии (контроль); на фоне трансплантации в печень клеточно-инженерных конструкций с клеточным материалом (клетки печени и ММСК КМ) и суспензии клеток печени. ТК – трансплантация клеток; * – различие достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,05$

показатели отклонялись от нормы достоверно меньше и достигали нормальных значений раньше – к 30-м суткам вместо 90-х суток в 1-й группе, где клеточная терапия не проводилась.

Следует отметить также, что достоверных различий в темпе нормализации ферментов цитолиза во II и III группах нами не было выявлено, однако темп нормализации гистологических характеристик гепатоцитов к 30-м суткам во II группе достоверно отставал от темпа нормализации этих показателей в III группе (табл.). Кроме того, нами было отмечено, что темп дефибрирования ткани поврежденной печени к 90-м суткам и 180-м суткам после применения клеточной терапии во II группе опытов был ниже, чем в III группе с трансплантацией клеточ-

но-инженерных конструкций, так как в структуре печеночной ткани крыс из II группы встречались островки соединительной ткани (рис. 3), тогда как в III группе опытов к этим срокам они практически полностью отсутствовали на фоне полного восстановления структуры ткани печени (рис. 4).

Если учесть, что во II и III группах опытов для клеточной терапии было применено суммарно одинаковое количество клеток (в III группе количество клеток печени было даже меньше), то очевидно обнаруженные различия во II и III группах опытов можно связать с более низкой выживаемостью неприкрепленных (изолированных) аллогенных клеток печени во II группе из-за отсутствия какой-либо защиты их от иммунного отторжения. Очевидно,

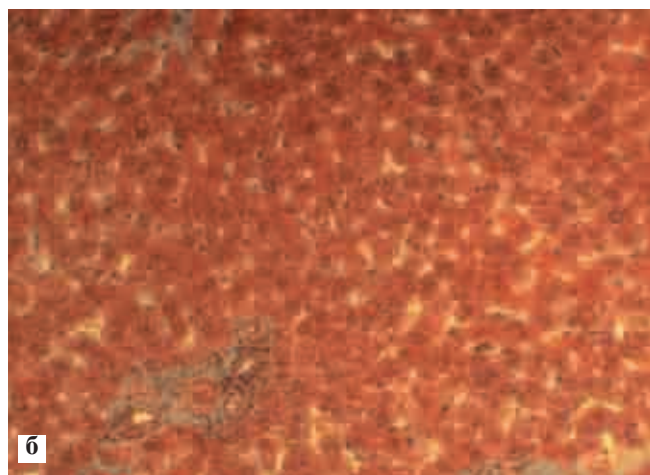
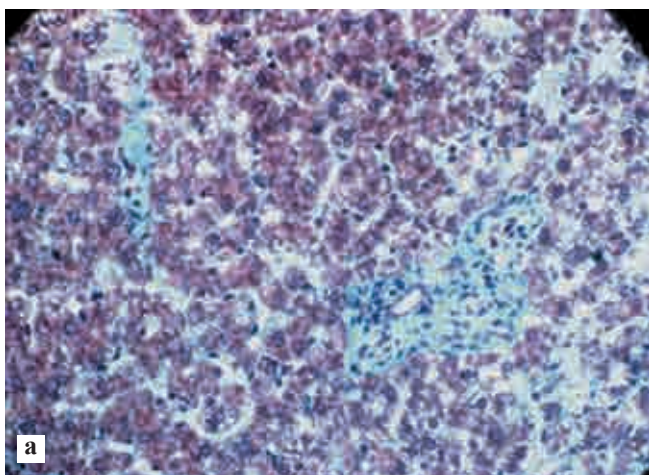


Рис. 3. Гистологическая картина печеночной ткани после моделирования ПН и трансплантации суспензии клеток печени через 90 и 180 суток: а – через 90 суток (микроскопия по Номарскому); б – через 180 суток. Окрашивание по Массону. $\times 200$

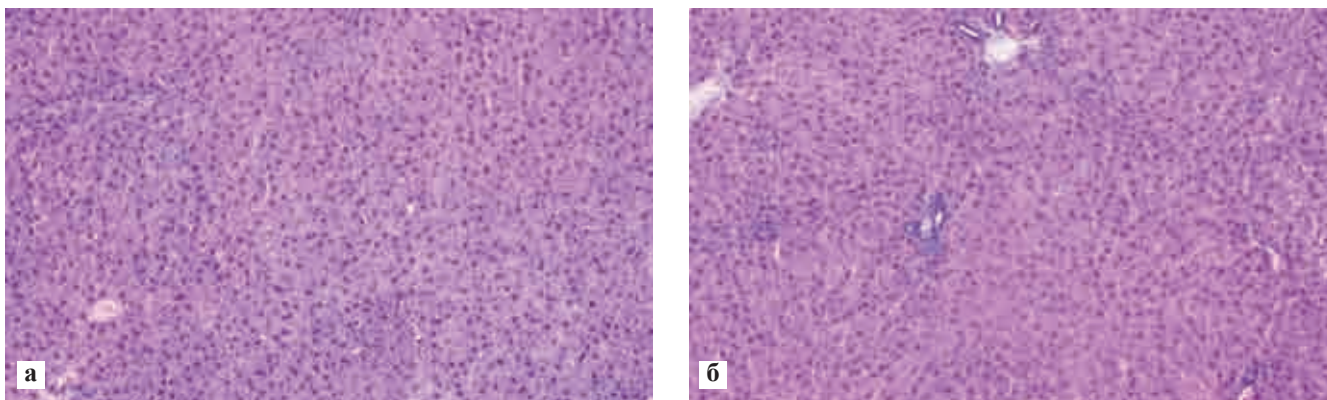


Рис. 4. Гистологическая картина печеночной ткани после моделирования ПН и трансплантации клеточно-инженерных конструкций (клетки печени + ММСК КМ в «Сферо®ГЕЛЕ») через 90 (а) и 180 (б) суток. Окрашивание гематоксилином и эозином. ×100

аналогичная ситуация возникает и в клинике при введении изолированных гепатоцитов, поэтому для пролонгирования коротких сроков корригирующего эффекта гепатоцитов при ПН проводят многократные инфузии суспензии этих клеток больным [11] для более длительной индукции восстановительных процессов в печени.

Действительно, в III группе аллогенные клетки донорской печени, сокультивированные с ММСК КМ и трансплантированные в виде ассоциатов в составе биоактивного матрикса «Сферо®ГЕЛЬ-лонг», продолжали лучше сохранять свою жизнеспособность и функциональную активность в печени по сравнению с изолированными клетками печени, применяемыми во II группе, не только через 90 суток после трансплантации, но и через 180 суток (рис. 5, б).

В III группе через 90 суток в клеточных структурах трансплантированных клеточно-инженерных конструкций отмечается высокий уровень гли-

коген-аккумулирующей активности гепатоцитов (рис. 7, а), а сами конструкции оказываются функционирующими и полностью интегрированными печеночной тканью реципиента через 90 и 180 суток после их трансплантации. Об этом свидетельствует длительное сохранение упорядоченности в расположении печеночных клеток, их жизнеспособность и образование новых коллекторов функционирующих желчных протоков, примыкающих к структурам трансплантированных клеточно-инженерных конструкций (рис. 7, б).

Так как трансплантированные клетки печени и ММСК КМ были аллогенными, можно предположить также, что более высокая выживаемость и функциональная активность клеток печени при трансплантации их в составе клеточно-инженерного биомодуля обусловлена в том числе иммуно-толерогенными свойствами ММСК КМ [16], которые, участвуя в образовании клеточных ассоциатов, создают благоприятные условия для при-

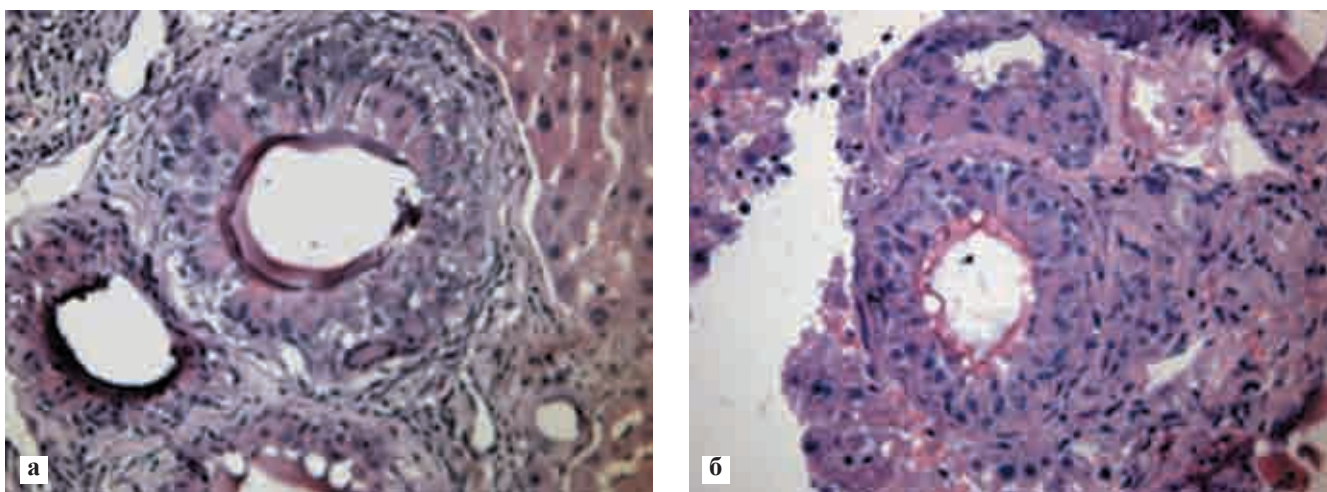


Рис. 5. Состояние клеточно-инженерных конструкций, содержащих ассоциаты клеток печени и ММСК КМ, через 90 и 180 суток после их трансплантации в поврежденную печень экспериментальных животных. Жизнеспособные клетки донорской печени видны в структуре трансплантированных клеточно-инженерных конструкций: а – через 90 суток; б – через 180 суток. Окраска гематоксилин-эозином. ×400

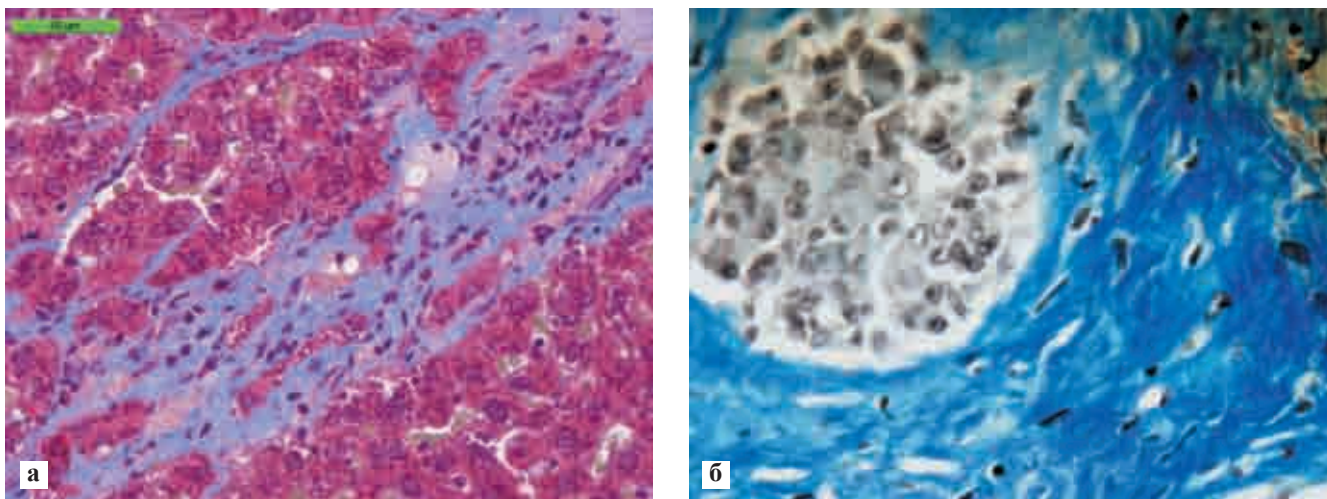


Рис. 6. Гистологическая картина печеночной ткани после моделирования ПН и трансплантации суспензии донорских клеток печени. Соединительная ткань в печени и вокруг трансплантированных клеток печени: а – 90 суток после трансплантации; б – 180 суток после трансплантации. Окрашивание по Массону. $\times 400$

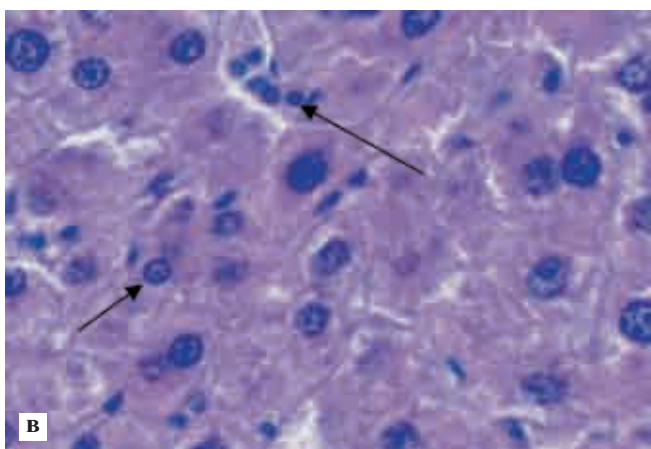
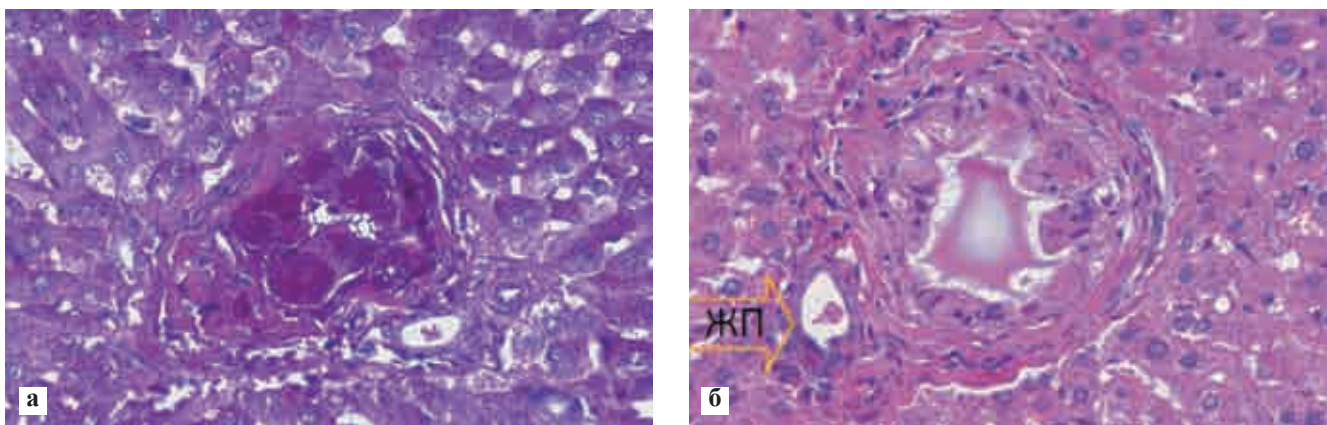


Рис. 7. Состояние клеточно-инженерных конструкций, содержащих ассоциаты клеток печени и ММСК КМ, через 90 суток после их трансплантации в поврежденную печень экспериментальных животных: а – высокая аккумуляция гликогена гепатоцитами; PAS-реакция, $\times 400$; б – жизнеспособные клетки донорской печени в структуре трансплантированной клеточно-инженерной конструкции и вновь образованные желчные протоки (ЖП) по периферии клеточно-инженерной конструкции; окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$; в – регенераторные пролиферативные изменения гепатоцитов: появление более мелких новообразованных гепатоцитов (стимуляция пролиферации), встречаются двуядерные гепатоциты; окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$

живления и функционирования аллогенных гепатоцитов.

Более выраженная и пролонгированная жизнеспособность клеток донорской печени после трансплантации их в составе клеточно-инженерных конструкций предопределяет высокую и длительную регуляторную активность этих клеток в организме, за счет которой наступает более выраженная, длительная и эффективная поддержка процессов вос-

становительной регенерации в ткани поврежденной печени, так как в ней идет образование новых гепатоцитов в результате происходящих митозов (рис. 7, в).

Вышеизложенные результаты позволяют прийти к заключению, что использование клеточно-инженерных конструкций (биомодулей) для лечения хронической ПН является более предпочтительным, чем использование суспензии клеток печени.

Это объясняется тем, что для перепрограммирования хронически нарушенного процесса восстановительной регенерации в печени необходимо длительное (а точнее постоянное) поступление в тканевые регенерационные ниши поврежденной печени комплекса рост-стимулирующих факторов и регуляторных тканеспецифических цитокинов, индуцирующих и поддерживающих восстановительный процесс в поврежденной печени. Пролонгированная активация восстановительных процессов в печени у больных с ПН является надежным фактором перепрограммирования регенераторных процессов (с фиброзирующего типа регенерации на дефиброзирующий тип) и восстановления нарушенных функций печени, а также фактором, который должен увеличить сроки и качество жизни больных с ПН, в том числе больных, включенных в лист ожидания на трансплантацию печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В опытах на крысах с моделью хронического фиброзирующего повреждения печени показано, что трансплантация клеток донорской печени, приготовленных как в виде суспензии, так и в виде клеточно-инженерных конструкций (биомодулей), способствует ускоренной нормализации показателей функции печени по сравнению с контролем (опыты без применения клеток донорской печени). Однако темп нормализации гистологических характеристик поврежденных гепатоцитов, а также темп дефиброзирования ткани фибротически поврежденной печени при использовании одинакового количества клеток в виде суспензии, как и в составе клеточно-инженерных конструкций, был более выражен и ускорен к 90-м и 180-м суткам наблюдения в опытах с трансплантацией в печень ткане-инженерных конструкций.

Более высокий темп восстановительной регенерации печени и длительное сохранение его (до 180 суток наблюдения) при использовании клеточно-инженерных конструкций обусловлены созданием в этих конструкциях биологически адекватных условий для пролонгированной жизнедеятельности клеток (клеток донорской печени и ММСК КМ), включенных в их структуру.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. Т. 2. Болезни органов пищеварения. Под ред. А.И. Хазанова. М., 2003: 281–306.
Differential diagnostics and treatment of internal diseases: The management for doctors. Diseases of digestive organs. Under the editorship of A.I. Hazanova. M., 2003: 281–306.
2. *Murphy S.L., Xu J., Kochanek K.D.* Deaths: Preliminary Data for 2010. *Nat. Vital. Stat. Rep.* 2012; 60: 1–51.
3. *Hughes R.D., Mitry R.R., Dhawan A.* Current status of hepatocyte transplantation // *Transplantation.* 2012; 93: 342–347.
4. *Nussler A., Konig S., Ott M.* Present status and perspectives of cell-based therapies for liver disease // *J. Hepatol.* 2006; 45: 144–159.
5. *Smets F., Najimi M.S.F., Sokal E.M.* Cell transplantation in the treatment of liver diseases // *Pediatr. Transplant.* 2008; 12: 6–13.
6. *Stutchfield B.M., Forbes S.J., Wigmore S.J.* Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease // *Liver Transpl.* 2010; 16: 827–836.
7. *Yamato M.* Current status of regenerative medicine from the viewpoint of tissue engineering. *Trends in the sciences.* 2009; 14: 36–43.
8. *Yu Y., Fisher J.E., Lillegard J.B., Rodysill B.* Cell therapies for liver diseases // *Liver Transpl.* 2012; 18: 9–21.
9. *Rodrigues D., da Silveira T.R., Matte U.* Freshly isolated hepatocyte transplantation in acetaminophen-induced hepatotoxicity model in rats. *Arq. Gastroenterol.* 2012; 49: 291–295.
10. *Fitzpatrick E., Mitry R.R., Dhawan A.* Human hepatocyte transplantation: State of the art // *J. Intern. Med.* 2009; 266: 339–357.
11. *Pietrosi G., Vizzini G.B., Gruttadauria S., Gridelli B.* Clinical applications of hepatocyte transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2009; 7: 2074–2077.
12. *Ribes-Koninckx C., Pareja Ibars E., Agrasot M.Á.C.* Clinical outcome of hepatocyte transplantation in four pediatric patients with inherited metabolic diseases // *Cell. Transplantation.* 2012; 21: 2267–2282.
13. *Гумерова А.А., Киясов А.П., Калигин М.С.* Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации печени // *Клет. транспл. и ткан. инженерия.* 2007; 2 (4): 39–46.
Gumerova A.A., Kiyasov A.P., Kaligin M.S. Participation Ito cells in the histogenesis and regeneration of the liver // *Klet. transpl. and tkan. inzheneriya.* 2007; 2 (4): 39–46.
14. *Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е.* Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011; VI (2): 73–87.
Onishchenko N.A., Lyundup A.V., Shagidulin M.Y., Krashennnikov M.E. The sinusoidal cells of the liver and bone marrow cells as a single functional component regulatory system reductive morphogenesis in a healthy and damaged liver // *Klet. transpl. and tkan. inzheneriya.* 2011; VI (2): 73–87.
15. *Климович В.Б.* Стволовые клетки как иммуномодуляторы при использовании клеточных технологий // *Клеточные технологии для регенеративной медицины.* СПб.: Изд. политехн. ун-та, 2011: 62–86.
Klimovitch V.B. Stem cells as immunomodulators using cellular technology // *Kletochnye technology for regenerative medicine.* SPb.: Izd. Politehn. un Press, 2011: 62–86.

16. Charles R., Lu L., Qian S., Fung J. Stromal cell-based immunotherapy in transplantation // *Immunotherapy*. 2011; 3: 1471–1485.
17. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Немец Е.А., Сургученко В.А., Пономарева А.С. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине // Биосовместимые материалы (учебное пособие). Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011: 237–252.
Sevastyanov V.I., Perova N.V., German E., Surguchenko V.A., Ponomareva A.S. Examples of experimental and clinical use of biocompatible materials for regenerative medicine // *Biocompatible materials (textbook)*. Ed. V.I. Sevastianova and M.P. Kirpichnikova. M.: MIA, 2011: 237–252.
18. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Севастьянов В.И. Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности. Патент № 2010110063/14(014141) от 03.03.2011.
Gauthier S.V., Shagidulin M.Y., Onishchenko N.A., Krasheninnikov M.E., Sevastyanov V.I. The method and graft for treating hepatic insufficiency. Patent number 2010110063/14 (014141) from 03.03.2011.
19. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Шмерко Н.П., Севастьянов В.И., Готье С.В. Выживание клеток печени, иммобилизованных на 3D-матриксах при моделировании печеночной недостаточности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; XIII (3): 59–66.
Shagidulin M.Y., Onishchenko N.A., Krasheninnikov M.E., Ilinskiy I.M., Mozheyko N.P., Shmerko N.P., Sevastyanov V.I., Gauthier S.V. The survival of liver cells immobilized on 3-D modeling matrixes liver failure // *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011. XIII (3): 59–66.
20. Шумаков В.И., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А., Быстров В.А., Бриль А.Г., Абалмасов К.Г. Культура клеток, содержащая клетки-предшественники остеогенеза, имплантат на ее основе и его использование для восстановления целостности кости. Патент № 2240135 от 20.11. 2004 г.
Shumakov V.I., Krasheninnikov M.E., Onishchenko N.A., Bystrov V.A., Brill A.G., Abalmasov K.G. Cell culture, comprising osteogenic precursor cells, the implant based on it and use it to restore the integrity of the bone. Patent number 2,240,135 from 20.11. 2004.

СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ФИЛЬТРА «РОСА» АППАРАТА НЕМОФЕНИХ И КРОВИ ПРИ МЕМБРАННОМ ПЛАЗМАФЕРЕЗЕ И ЛАЗЕРНОМ ОБЛУЧЕНИИ

Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Саидханов Б.А.

Лаборатория патологической анатомии (руководитель – д. м. н., проф. И.М. Байбеков),
Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова МЗ РУз (директор – д. м. н., проф. Ф.Г. Назыров), Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучить с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) взаимодействие структурных элементов фильтра «Роса» аппарата НЕМОФЕНИХ при мембранном плазмаферезе с эритроцитами и влияние на них лазерного облучения во время процедуры. **Материал и методики.** С помощью сканирующей электронной микроскопии и морфометрии изучены клетки крови и компоненты плазмафильтра при плазмаферезе у пациентов с миастенией. **Результаты.** Показано, что при миастении возрастает доля патологических форм эритроцитов в периферической крови. Плазмаферез приводит к увеличению доли патологических форм эритроцитов на компонентах плазмафильтра и в периферической крови. Лазерное воздействие способствует редукции числа патологических форм эритроцитов в периферической крови и на компонентах плазмафильтра. **Заключение.** Лазерное облучение плазмафильтров во время плазмафереза при миастении нормализует соотношение дискоцитов и патологических форм эритроцитов.

Ключевые слова: сканирующая электронная микроскопия, миастения, плазмаферез, эритроциты.

SCANNING ELECTRON MICROSCOPY OF “ROSA” FILTER ELEMENTS FROM HEMOFENIX APPARATUS, AND OF BLOOD IN MEMBRANE PLASMAPHERESIS AND LASER IRRADIATION

Baybekov I.M., Butaev A.K., Saidkhanov B.A.

Pathologic Anatomy department (Head – professor I.M. Baybekov) Republican Specialized Center of Surgery named after Academician V. Vakhidova (Head – F.G. Nazarov), Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study with scanning electron microscopy an interaction between structural elements of “Rosa” filters (a component of HEMOFENIX) with erythrocytes during membrane plasmapheresis and under the effect of laser irradiation performed during plasmapheresis. **Materials and methods.** Using scanning electron microscopy and morphometry, blood cells and plasma-filter components were studied in patients with myasthenia gravis. **Results.** It has been revealed that the percentage of pathologic forms of erythrocytes increased in peripheral blood of patients with myasthenia gravis. Plasmapheresis leads to an increase in the number of pathologic forms of erythrocytes in peripheral blood as well as on plasma-filter components. **Conclusion.** Laser irradiation, in turn, promotes the significant reduction of pathological forms of erythrocytes number in peripheral blood and on plasma-filter components.

Key words: scanning electron microscopy, myasthenia, plasmapheresis, erythrocytes.

Миастения (*Myasthenia gravis*) – тяжелое заболевание, для которого характерным является прогрессирующая мышечная слабость, быстрая патологическая мышечная утомляемость, а также ряд других симптомов.

Заболевание не является казуистической патологией. Миастения наблюдается у одного человека на 1500–2000 жителей [1–3].

Возникновение миастении является результатом поражения вилочковой железы и связанных с этим

аутоиммунных расстройств [2–4]. Клинические и физиологические проявления миастении обусловлены уменьшением количества ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечных синапсах вследствие аутоиммунной атаки, что приводит к их недостаточности.

Наиболее эффективным лечебным мероприятием при развитии миастенических и холинергических кризов является проведение обменного плазмафереза [5–8].

Проводимые исследования показывают, что, несмотря на значительный прогресс в совершенствовании устройств для детоксикации и их высокую эффективность, использование этих методов приводит к существенной травматизации клеток крови, особенно эритроцитов [1, 3, 9, 10].

Применение для коррекции формы эритроцитов внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК), одного из наиболее эффективных методов воздействия на мембрану эритроцитов, приводило к восстановлению соотношения дискоцитов – нормальных эритроцитов и их патологических форм [11–13].

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) является наиболее объективным методом изучения трехмерной структуры биологических объектов. Однако исследования взаимодействия структурных компонентов приспособлений для плазмафереза с клетками крови и влияния на них лазерного облучения контуров не проводилось.

Указанное определило **цель** настоящего исследования: изучить с помощью СЭМ взаимодействие структурных элементов фильтра «Роса» аппарата НЕМОФЕНИКС при мембранном плазмаферезе с эритроцитами и влияние на них лазерного облучения во время процедуры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью СЭМ изучены структурные компоненты 34 фильтров РОСА после проведения сеанса плазмафереза длительностью не более 60 мин пациентам с различными формами миастении. В 14 случаях плазмаферез сочетали с облучением крови лазерным излучением на протяжении всего сеанса плазмафереза с помощью контактирующей с входящим контуром излучающей лазерной головки с длиной волны 0,63 мкм (красный), выходная мощность 1,5 мВт, аппарат «Матрикс-ВЛОК».

Для СЭМ фрагменты мембран и сетки плазмодифильтров после их демонтажа фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (рН-7,4). После дегидратации в растворах спирта – ацетона возрастающей концентрации высушивали способом перехода через критическую точку закиси азота в аппарате «НСР-2» (Hitachi).

Образцы монтировали на алюминиевые подложки электропроводящим клеем. После ионного напыления золотом в аппарате «IB-3» (Eiko, Japan), клетки просматривали и фотографировали в СЭМ «Hitachi S-40SA» с помощью цифровой фотокамеры Canon.

Наряду с электронномикроскопическими исследованиями мембран и сеток плазмодифильтров изучалась периферическая кровь пациентов, полученная из пальца до и после плазмафереза, которая подвергалась аналогичной обработке и исследованию.

Подсчет различных форм эритроцитов проводили на электроннограммах при увеличении 400. Использовали не менее 1000 эритроцитов на каждый исследованный случай. Статистическую обработку данных проводили на компьютере Pentium-IV с помощью программы BS-Statistica, а также прикладных программ «Exel-Office Microsoft-Windows-2008».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный подсчет соотношения различных форм эритроцитов у пациентов с миастенией показал, что у них существенно снижена доля дискоцитов в периферической крови. Они составляют $62,0 \pm 1,0\%$ (контроль – $89,0 \pm 0,5\%$), эхиноциты при этом составили $17,0 \pm 0,5\%$ (контроль – $9,0 \pm 0,3\%$), а стоматоциты – 16% (контроль – $1,0 \pm 0,05\%$), эритроциты с гребнем – $3 \pm 0,03\%$ (контроль $0,5 \pm 0,02\%$). Необратимые формы составили $2,0 \pm 0,01\%$ (контроль $0,5 \pm 0,05\%$).

СЭМ мембран фильтра показал, что после плазмафереза на мембранах отмечается скопление эритроцитов, среди которых доминируют патологические формы, преимущественно эхиноциты. Сама мембрана представляет собой довольно ровную гомогенную поверхность с многочисленным порами диаметром 0,6–1 мкм (рис. 1, 2).

Патологические формы эритроцитов, как в периферической крови, так и на поверхности мембран плазмодифильтра, после плазмафереза доминируют у всех пациентов с миастенией.

В плазмодифильтре помимо мембраны имеется два вида сеток. Сетка воздушного фильтра представляет собой прямоугольные переплетения нитей, а сетка

Байбеков Искандер Мухамедович – д. м. н., проф., руководитель лаборатории патологической анатомии, РСЦХ им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан. *Бутаев Азамат Хасанджанович* – м. н. с. той же лаборатории. *Саидханов Боис Акаидович* – к. м. н., руководитель отдела экспериментальной хирургии того же центра.

Для корреспонденции: Бутаев Азамат Хасанджанович. Адрес: 100077, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Б.И.Й., 1-41. Тел. 998 90 960 40 31. E-mail: azazello78@mail.ru

Baybekov Iskander Mukhamedovich – doc. of med. sci., prof., Head of Pathologic Anatomy department, RSCS named after akad. Vakhidov V., Tashkent, Uzbekistan. *Butaev Azamat Khasandjanovich* – junior research fellow at the same department. *Saidkhanov Bois Akaidovich* – cand. med. sci., Head of Experimental Surgery department at the same center.

For correspondence: Butaev Azamat Khasandjanovich. Address: Buyuk ipak yuli Str. 1-41, Tashkent 100077, Uzbekistan. Phone 998 90 960 40 31. E-mail: azazello78@mail.ru

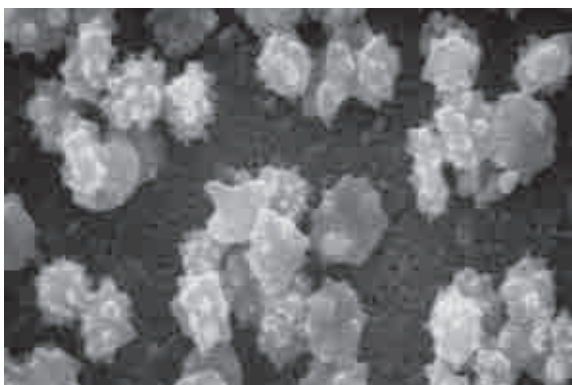


Рис. 1. Доминирование патологических форм эритроцитов на поверхности мембраны фильтра после плазмафереза. СЭМ, $\times 2000$

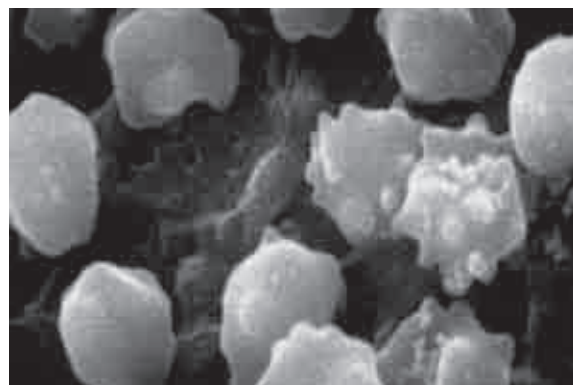


Рис. 2. Патологические формы эритроцитов (эхиноциты) на поверхности мембраны фильтра после плазмафереза. СЭМ, $\times 4000$

собственно плазмофильтра сформирована сложно переплетающимися между собой нитями, формирующими многоугольные ячейки. При проведении плазмафереза у всех групп пациентов на нитях сеток обнаруживаются лишь единичные эритроциты. Это чаще всего эхиноциты. Определяются также мелкие дискретные частицы (рис. 3–6), которые не встречаются на поверхности мембран плазмофильтров.

Облучение плазмофильтров ГНЛ в процессе проведения плазмафереза приводит к существенному снижению на поверхности мембран плазмофильтров всех форм эритроцитов. При этом среди эритроцитов доминируют дискоциты.

Нередко среди эритроцитов располагаются скопления некрупных, вытянутых образований, представляющих собой тромбоциты (рис. 7).

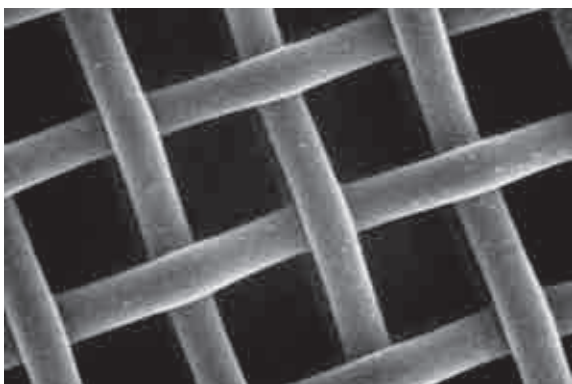


Рис. 3. Сетка плазмофильтра после плазмафереза. СЭМ, $\times 100$

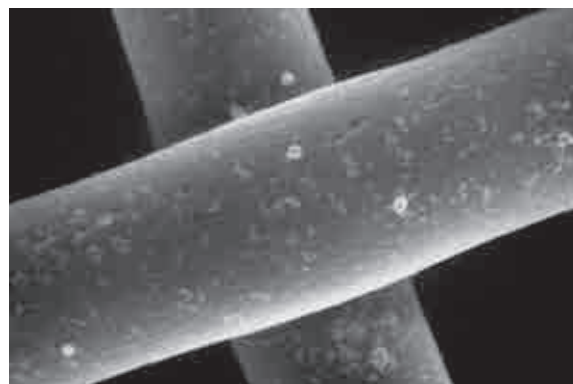


Рис. 4. Фрагмент сетки плазмофильтра после плазмафереза. СЭМ, $\times 400$



Рис. 5. Сетка воздушной ловушки после плазмафереза. СЭМ, $\times 100$

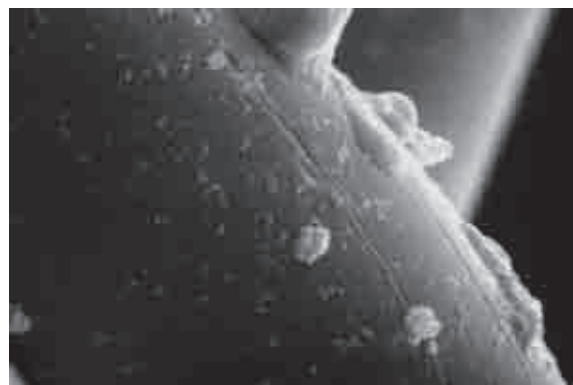


Рис. 6. Фрагмент сетки воздушной ловушки после плазмафереза. СЭМ, $\times 1000$

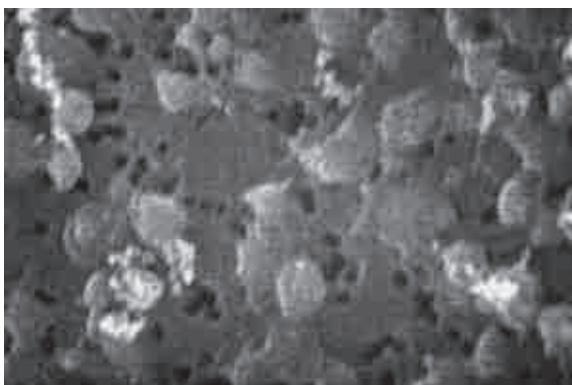


Рис. 7. Доминирование дискоцитов среди немногочисленных эритроцитов и тромбоцитов на поверхности мембраны плазмофильтра. Плазмаферез с лазерным облучением. СЭМ, $\times 1000$

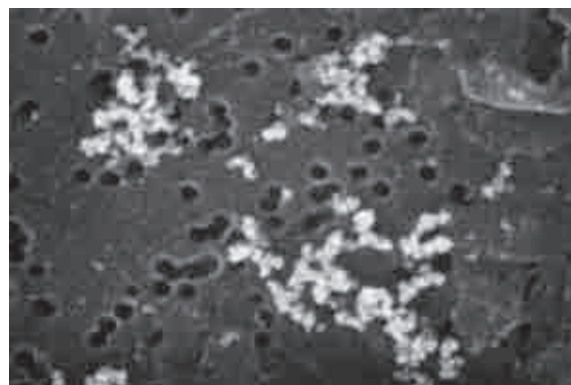


Рис. 8. Тромбоциты на поверхности мембраны плазмофильтра. Плазмаферез с лазерным облучением. СЭМ, $\times 4000$

Последние благодаря их форме и размерам отчетливо различимы на поверхности мембран плазмофильтров при больших увеличениях (рис. 8).

На поверхности сеток плазмофильтров, подвергнутых лазерному облучению во время плазмафереза, также реже выявляются эритроциты и другие дискретные структуры.

Проведенный подсчет соотношения дискоцитов и патологических форм эритроцитов на поверхности мембран плазмофильтров показывает, что у пациентов с миастенией доля эхиноцитов составляет $52 \pm 1,5\%$, стоматоцитов – $14 \pm 1\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эритроциты, как самые дифференцированные клетки организма человека и млекопитающих животных, лишённые всех органелл и ядра, являются наиболее чувствительными клетками к изменению различных параметров крови и другим воздействиям [11, 13, 14]. Морфологически это проявляется, в первую очередь, изменениями формы эритроцитов, обусловленными соответствующими структурно-функциональными сдвигами плазматических мембран. В норме эритроцит имеет форму двояковогнутого диска – дискоцита. Однако и в норме встречаются некоторые патологические формы эритроцитов, не являющиеся патогномоничными для какой-либо патологии крови. Это стоматоциты: эритроциты с углублениями – эхиноциты, эритроциты с выростами, эритроциты с гребнем и другие. Определенную долю составляют так называемые необратимые патологические формы эритроцитов [11, 13, 14].

Все методы современной медицины, связанные с использованием различных аппаратов, с которыми контактирует кровь, неизбежно связаны с механическими и другими воздействиями на ее клетки.

В первую очередь – с воздействиями на самые многочисленные клетки, составляющие ее основу – эритроциты [1, 8–11, 13, 14].

Лазерные воздействия на кровь, как вне организма, так и при внутрисосудистом лазерном облучении крови, способствуют редукции патологических форм эритроцитов и возрастанию доли дискоцитов [1, 9–12, 15, 16].

Проведенные нами исследования показали возрастание патологических форм эритроцитов в периферической крови при миастении. В комплексе лечебных мероприятий последней для элиминации антител, блокирующих ацетилхолиновые рецепторы и затрудняющие передачу нервных импульсов к мышцам, что является важнейшей патогенетической составляющей при этой патологии, широко используется плазмаферез.

СЭМ-исследования показали существенное возрастание числа эритроцитов, особенно их патологических форм, на мембранах плазмофильтров. Лазерное облучение контуров плазмофильтров приводит к уменьшению количества эритроцитов на их поверхности и к редукции доли патологических форм эритроцитов.

ВЫВОДЫ

1. При миастении в периферической крови возрастает доля патологических форм эритроцитов.
2. Плазмаферез способствует увеличению доли патологических форм эритроцитов, как в периферической крови, так и на компонентах плазмофильтров.
3. Облучение лазером с длиной волны 0,63 мкм элементов плазмофильтров во время плазмафереза значительно уменьшает число эритроцитов на их поверхности, особенно их патологических форм.
4. Лазерное облучение плазмофильтров во время плазмафереза является эффективным меропри-

ятием, редуцирующим долю патологических форм эритроцитов и способствующим нормализации соотношения дискоцитов и патологических форм эритроцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бутаев А.Х.* Изменение формы эритроцитов при миастении и возможности лазерного облучения крови в ее коррекции // *Лазерная медицина.* 2011; 15 (4): 22–25.
Butaev A.Kh. Alterations of erythrocytes' shape in myasthenia and possibilities of laser irradiation of blood in their correction // *Laser medicine.* 2011; 15 (4): 22–25.
2. *Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Сиднев Д.В., Щербаклова Н.И.* Диагностика и лечение миастении // *Информационное письмо МЗ РФ.* М., 2003: 24.
Geht B.M., Sanadze A.G., Kasatkina L.F., Sidnev D.V., Shherbakova N.I. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis // *Information Letter Mh RF.* М., 2003: 24.
3. *Исмаилов Д.А., Бутаев А.Х., Байбеков И.М.* Форма эритроцитов периферической крови, до и после хирургического лечения миастении // *Пластическая и реконструктивная хирургия.* Украина, 2007; 2 (VIII): 142–144.
Ismailov D.A., Butaev A.Kh., Baybekov I.M. Form of red blood cells of peripheral blood before and after surgical treatment of myasthenia gravis // *Plastic and Reconstructive Surgery.* Ukraine, 2007; 2 (VIII): 142–144.
4. *Cole R.N., Reddel S.W., Gervasio O.L., Phillips W.D.* Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction // *Ann. Neurol.* 2008; 63 (6): 782–789.
5. *Gajdos P., Chevret S., Toyka K.* Plasma exchange for generalized myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011, Issue 4.
6. *Jensen P., Bril V.* A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis // *Clinical Neuromuscular Disease.* 2008; 9 (3): 352–355.
7. *Perez-Nellar J., Dominguez A.M., Llorens-Figueroa J.A., Ferra-Betancourt A., Pardo A., Quiala M. Z Gali.* A comparative study of intravenous immunoglobulin and Plasmapheresis preoperatively in myasthenia [Estudio comparativo entre inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el perioperatorio de la myasthenia gravis]. *Revista de Neurologia.* 2001; 33 (5): 413–416.
8. *Yeh J.H., Chen W.H., Huang K.M., Chiu H.C.* Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis // *Clinical Apheresis.* 2005; 20 (4): 217–221.
9. *Байбеков И.М., Бутаев А.Х.* Влияние экстракорпоральной детоксикации и лазерного облучения кро-
ви на форму эритроцитов и микроциркуляцию // VIII международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М., 31 мая–1 июня 2012: 60.
Baybekov I.M., Butaev A.Kh. Effect of extracorporeal detoxication and of laser irradiation of blood on the form of red blood cells and on microcirculation // VIII International Conference “Urgent aspects of extracorporeal blood detoxication in intensive therapy”. М., May 31–June 1 2012: 60.
10. *Бутаев А.Х., Стрижков Н.А., Саидханов Б.А., Байбеков И.М.* Изменение формы эритроцитов при искусственном кровообращении и экстракорпоральной детоксикации и их коррекция с помощью лазерного воздействия // VIII международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М., 31 мая–1 июня 2012: 31.
Butaev A.Kh., Strijkov N.A., Saidkhanov B.A., Baybekov I.M. Alterations of the forms of red blood cells during extracorporeal circulation and in extracorporeal detoxication and their correction with laser influence // VIII International Conference “Urgent aspects of extracorporeal blood detoxication in intensive therapy”. М., 31 may–1 june 2012: 60.
11. *Байбеков И.М., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Эрстекис А.Г., Москвин С.В.* Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях. Тверь: Триада, 2008: 255.
Baybekov I.M., Mavlyan-Khodjaev R.Sh., Erstekis A.G., Moskvina S.V. Erythrocytes in norm, pathology and under laser influence. Tver: Triada, 2008: 255.
12. *Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А.* Внутривенное лазерное облучение крови. М.–Тверь: Триада, 2006: 144.
Gejnic A.V., Moskvina S.V., Azizov G.A. Intravascular laser irradiation of blood. М.–Tver: Triada, 2006: 144.
13. *Новодержкина Ю.К., Шишканова З.Г., Козинец Г.И.* Конфигурация и поверхность клеток крови в норме и патологии. М.: Триада-фарм, 2004: 152.
Novoderzhkina Ju.K., Shishkanova Z.G., Kozinec G.I. Configuration and the surface of blood cells in health and disease. М.: Triada-farm, 2004: 152.
14. *Hoffman R., Benz E.J., Shattik S.J., Furie B., Cohen H.J., Silberstein L.E.* (Eds). *Hematology Basic Principles and Practice.* N.Y., Churchill Livingstone. 2001: 1970.
15. *Simunovic Z.* (Ed-r) *Lasers in medicine science and praxis in medicine, surgery dentistry and veterinary Trilogy updates with emphasis on LILT-photobiostimulation-photodynamic therapy and laser acupuncture.* Locarno. 2009: 772.
16. *Tuner J., Hode L.* *The New Laser Therapy Handbook.* Stockholm: Prima Books, 2010: 847.

IN VIVO CONFOCAL MICROENDOSCOPY: FROM THE PROXIMAL BRONCHUS DOWN TO THE PULMONARY ACINUS

Thiberville L.^{1,2}, Salaün M.^{1,2}, Bourg-Heckly G.³

¹ Rouen University Hospital

² LITIS EA 4108 (groupe Quant-IF), Faculté de Médecine-Pharmacie, Rouen

³ UMR CNRS 7033, BioMoCeTi, Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, France

In vivo endoscopic microscopy aims to provide the clinician with a tool to assess architecture and morphology of a living tissue in real time, with an optical resolution similar to standard histopathology. To date, available microendoscopic devices use the principle of fluorescence confocal microscopy, and thereby mainly analyse the spatial distribution of specific endogenous or exogenous fluorophores. Fluorescence microendoscopes devoted to respiratory system exploration use a bundle of optical fibres, introduced into the working channel of the bronchoscope. This miniprobe can be applied *in vivo* onto the bronchial inner surface or advanced into a distal bronchiole down to the acinus, to produce *in situ, in vivo* microscopic imaging of the respiratory tract in real time. Fluorescence confocal microendoscopy has the capability to image the epithelial and subepithelial layers of the proximal bronchial tree, as well as the more distal parts of the lungs, from the terminal bronchioles down to the alveolar ducts and sacs. Potential applications include *in vivo* microscopic assessment of early bronchial cancers, bronchial wall remodelling evaluation and diffuse peripheral lung disease exploration, as well as *in vivo* diagnosis of peripheral lung nodules. The technique has also the potential to be coupled with fluorescence molecular imaging. This chapter describes the capabilities and possible limitations of confocal microendoscopy for proximal and distal lung exploration.

Key words: bronchoscopy, confocal microscopy, *in vivo* microimaging, precancerous conditions, probe-based confocal laser endomicroscopy, pulmonary alveoli.

With recent advances in computer and optics engineering, diagnostic endoscopy of the respiratory tract has now entered the era of microscopic imaging [1, 2]. Currently available microendoscopic devices use the principle of confocal fluorescence microscopy, where the microscope objective is replaced by optical fibres, which conduct both the excitation light to the tissue and the tissue fluorescence back from the fibre tip. Such systems analyse the spatial distribution of specific tissue fluorophores, or alternatively exogenous fluorophores, at the interface with the distal part of the optics. Over the last 5 yrs, fluorescence confocal microendoscopy has been successfully applied to the *in vivo* explorations of the gastric and colonic mucosae, the biliary tract [3–6] and, more recently, to the microscopic imaging of the proximal and distal respiratory systems [7, 8].

Translating confocal microscopy into the clinic for endomicroscopic explorations is the subject of significant scientific efforts [9, 10], which recently ended in the availability of commercial systems for both animal [11–13] and human *in vivo* explorations [5, 7, 8, 14]. To take into account the problem of both the small size and relative inaccessibility of the human respiratory system, respiratory endomicroscopic systems use the principle of fibred confocal fluorescence microscopy (FCFM) or catheter-based confocal microscopy.

PRINCIPLES OF FCFM

Confocal microscopy allows *in vivo* optical sectioning of cells and tissue with enhanced lateral and axial

resolutions [9, 10], resulting in the imaging of a thin slice of a sample. The principle of confocal microscopy relies on both the use of a narrow point source on the illumination path and of a small aperture or pinhole on the light detection path. According to this principle, a laser source (the point source) focuses on a single spot in the sample and the light emitted from this focal point is imaged through the pinhole onto a detector. This results in the rejection of out-of-focus information from the material above and below a very thin plane of focus. The illumination and detection systems being conjugated on the same focal plane are termed “confocal”. In order to obtain a two-dimensional image within the tissue, confocal microscopes must scan the sample in both lateral dimensions.

Respiratory confocal microendoscopes differ from the first confocal fluorescence endoscopes used for gastro-intestinal (GI) imaging by the technical approach used to scan the tissue. The Optiscan®/Pentax endomicroscope used for GI system exploration [15] uses a small scanhead (4.5 cm long, 3.5 mm diameter) that is included in the distal end of the endoscope. Optiscan® endomicroscopic images from the GI tract appear very close to conventional histology, with a lateral resolution below 1 µm and optical slices of 7 µm for a field of view of 475 × 475 µm. Two drawbacks explain why this system is not yet available for respiratory tract imaging. First, because of the added sizes of the distal scanhead, working channel, conventional light guide and CCD camera, the diameter of the distal tip of the endoscope is currently larger than 12 mm, a size barely compatib-

le with the exploration of the human trachea and large main bronchi. Secondly, the miniaturisation of the distal scanhead results in scanning rates of $1 \text{ frame}\cdot\text{s}^{-1}$, which needs a very efficient stabilisation system of the distal tip of the endoscope onto the mucosae, in order to produce crisp microscopic images of the epithelium.

To date, the only commercially available confocal endomicroscope for respiratory explorations (Cellvizio[®], Mauna Kea Technologies, Paris, France), which also allows GI explorations, uses the principle of proximal scanning, in which the illumination light scans the proximal part of a coherent fibre bundle or miniprobe. This bundle conducts the light back and forth from the imaged area at the tip of the miniprobe. The light delivery, scanning, spectral filtering and imaging systems are located at the proximal part of the device, the distal part being a separate miniprobe, including both the fibre bundle and its connector to the laser scanning unit (fig. 1).

This fibre bundle based system, also described as FCFM, uses very thin and flexible miniprobes (300 μm –2 mm in diameter) that can contain up to

30,000 compacted microfibrils. Similar to conventional confocal microscopes, FCFM uses two rapidly moving mirrors to scan the microfibrils across the coherent fibre bundle in a raster fashion. Each microfibril, scanned one at a time by the laser light, acts as a light delivery and collection system and is, in essence, its own pinhole.

The main advantages of this design is the very small size of the probe that can reach the more distal part of the lungs, as well as the fast image collection speed that helps to avoid artefacts due to tissue movement.

Specific miniprobes for bronchial and alveolar imaging have a diameter of 1 mm, twice the size of an alveolar duct (fig. 1). These miniprobes can enter the 2-mm working channel of adult bronchoscopes and reach any part of the lungs except the apical and posterior segments of both upper lobes, due to the relative stiffness of the probe's distal part (fig. 2) [8]. Respiratory miniprobes are devoid of distal optics and have a depth of focus of 0–50 μm , a lateral resolution of 3 μm for a field of view of $600 \times 600 \mu\text{m}$. The system produces endoscopic imaging in real time at 9–12 frames $\cdot\text{s}^{-1}$.

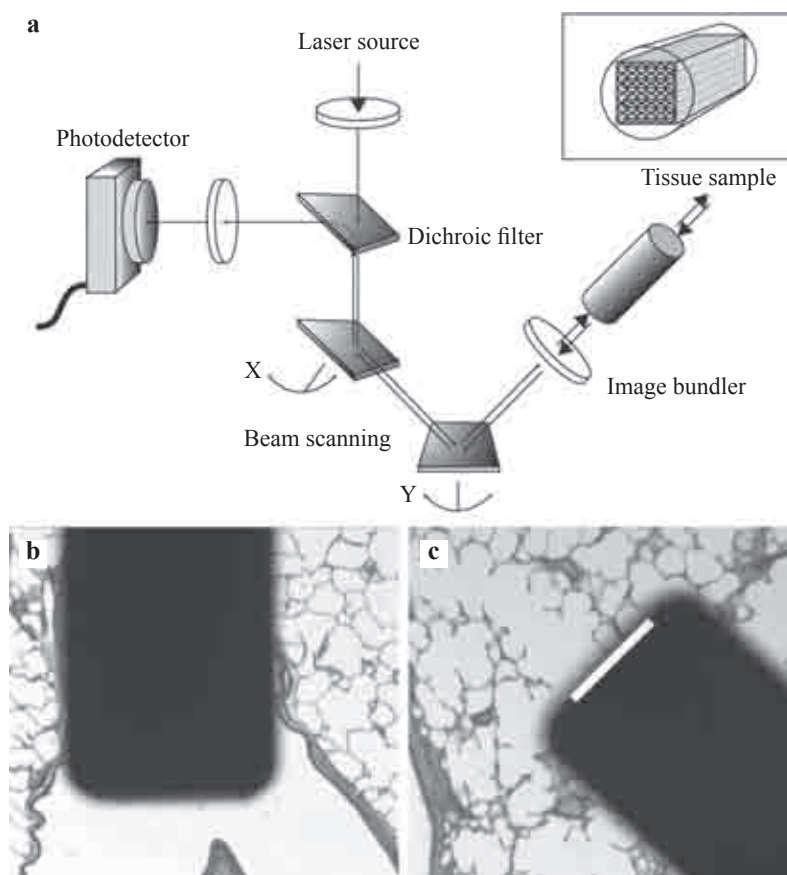


Fig. 1. – a) Schematic diagram of a fibred confocal fluorescence microscope (Cellvizio[®], Mauna Kea Technologies, Paris, France), and relative sizes of the 1.4-mm Alveoflex[®] miniprobe tip and the b) bronchiolar and c) alveolar structures. The white bar corresponds to the diameter of the fibre bundle and field of view (600 μm). Reproduced from [8]

Luc Thiberville – Principal Investigator, Chef du Service Pneumologie, Rouen University Hospital, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France. Dr. Mathieu Salaun – Material Sciences researcher CHU de Rouen Pneumologie. Dr. Grenevieve Bourghieckly – Clinical Research Université Pierre et Marie Curie

For correspondence: Luc Thiberville. Clinique Pneumologique, Hospital Charles Nicolle, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France. Phone +33 2 32 88 82 47. E-mail: luc.thiberville@univ-rouen.fr.



Fig. 2. – Cellvizio® systems and specifically designed miniprobes for lung exploration (Mauna Kea Technologies, Paris, France). a) Cellvizio® device, b) Alveoflex® miniprobe entering the bronchoscope working channel, c) 660 nm red light produced by the Cellvizio® 660 device, and d) 488 nm blue light produced by the Cellvizio® lung device

Two different wavelengths are available (fig. 2). The Cellvizio® 488 nm is used for autofluorescence imaging of the respiratory tract as well as for fluorescein-induced imaging of the GI tract [6–8]. Another device at 660 nm excitation can be used for epithelial cell imaging after topical application of exogenous fluorophores such as methylene blue [16–18].

The main limitations of the system are related to its maximal imaging capabilities (30,000 pixels), which restrict the lateral resolution to the fibre intercore distance (3 μm), and the fact that the focus point of the system cannot be adjusted. Interpretation of the data also relies on the fluorescence properties of the imaged tissue.

HUMAN *IN VIVO* CONFOCAL MICROIMAGING OF THE NORMAL LUNG USING FCFM

Early *ex vivo* experiments using fresh adult human lung samples have demonstrated that, at 488 nm excitation wavelength, FCFM produces a thin fibre network imaging, corresponding to the connective tissue autofluorescence of the lungs (fig. 3). This made it possi-

le to conduct *in vivo* microscopic explorations during bronchoscopy in humans, from the proximal bronchial tree down to the most distal acinar structures of the lung.

Nature of the autofluorescence bronchial and alveolar signals

Fluorescence properties of the bronchial mucosae at 488 nm excitation are determined by the concentration of various cellular and extracellular fluorophores, including the intracellular flavins, that could originate from the epithelial cells, and specific crosslinks of collagens and elastin present in the subepithelial areas [10, 19, 20]. Microspectrometer experiments coupled with FCFM imaging have clearly demonstrated that the main fluorescence signal emitted after 488 nm excitation from both the bronchial and alveolar human system originates from the elastin component of the tissue (fig. 4) [7, 8, 21]. In contrast, the collagen fluorescence does not seem to significantly affect the FCFM image produced at 488 nm, the fluorescence yield of collagen at this wavelength being at least one order of magnitude smaller than that of elastin. Along the same lines, flavin cellular autofluorescence appears too weak

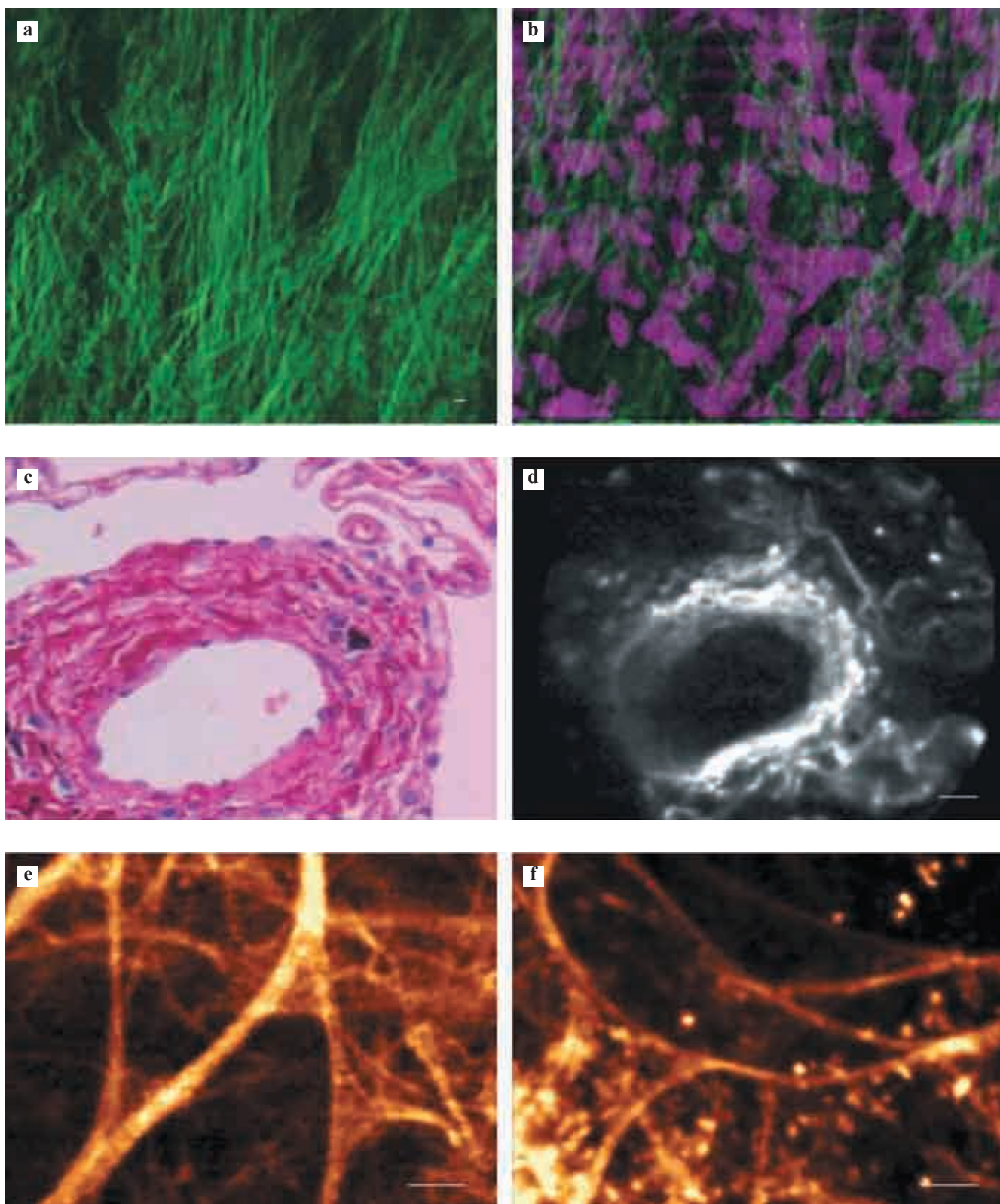


Fig. 3. – *Ex vivo* confocal imaging of bronchial and lung biopsies. a and b) Confocal fluorescence and reflectance imaging of fresh bronchial tissue. a) Autofluorescence images of submucosa ~25–30 μm below surface, 437 nm illumination. b) Cell nuclei reflectance and fluorescence images superimposed. c and d) Extra-alveolar vessel and adjacent alveolar walls, fixed lung section. c) Conventional histology and d) corresponding fibred confocal fluorescence microscopy (FCFM) imaging (autofluorescence, 488 nm illumination). e and f) *Ex vivo* FCFM imaging of fresh parenchymal lung tissue section (488 nm illumination). e) Autofluorescence, lung elastic network and alveolar mouth imaging. f) FCFM imaging after topical application of acriflavin onto the lung section. FCFM shows fluorescent acriflavin-stained nuclei from pneumocytes, in addition to the elastin framework of the alveolar duct. Scale bars: a) 10 μm ; d–f) 50 μm . a and b) Courtesy of C. MacAuley, British Columbia Cancer Research Centre, Vancouver, BC, Canada; c and d) reproduced from [8]; e and f) L. Thiberville, Rouen University Hospital, Rouen, France

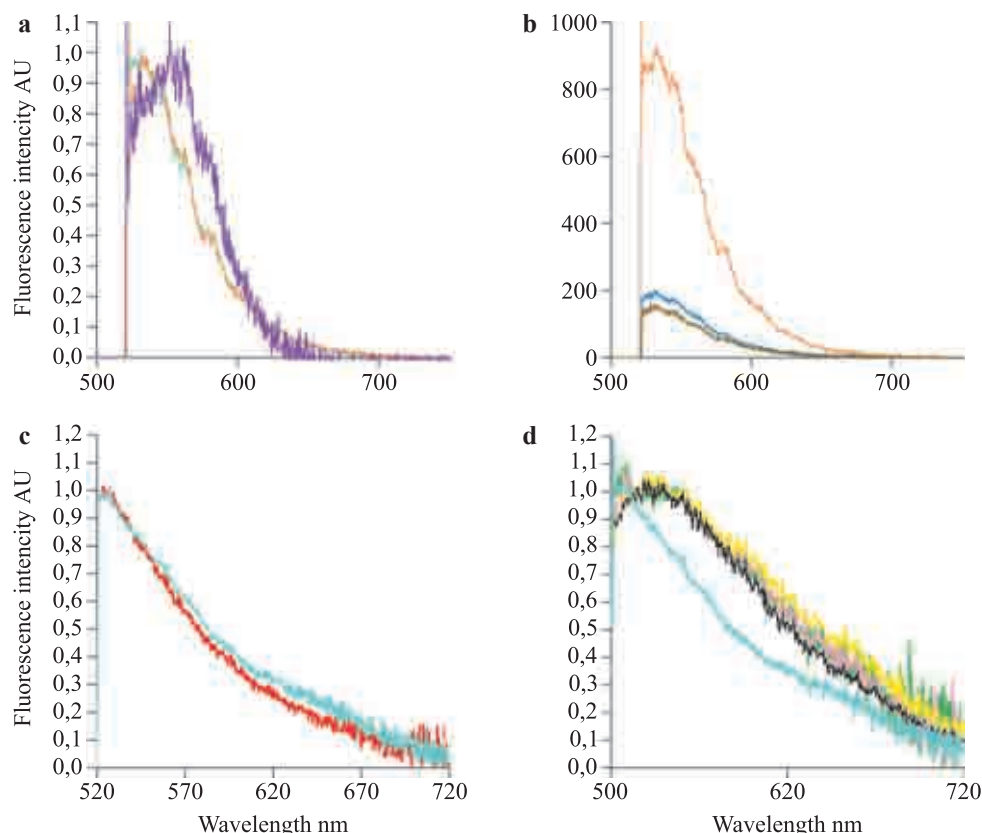


Fig. 4. – Nature of the fibred confocal fluorescence microscopy signal (autofluorescence, 488 nm illumination) in proximal bronchi and alveoli, in both smokers and nonsmoking subjects, as deduced from *in vivo* spectrometry experiments. a) Typical normalised autofluorescence spectra of healthy bronchial mucosa (orange), elastin powder (pale blue) and collagen (purple) excited at 488 nm. b) Autofluorescence spectra of healthy bronchial mucosa (orange), carcinoma *in situ* (dark blue) and Mounier Kühn syndrome (brown) at 488 nm excitation. Autofluorescence emission spectra of alveolar systems from c) non-smokers (red) and d) healthy smokers (green, pink, yellow), during *in vivo* alveoscopy. c and d) Pale blue: elastin powder. d) Black: smoked cigarette. AU: arbitrary units. a and b) Reproduced from [7], with permission from the publisher; c and d) reproduced from [8]

to allow imaging of the epithelial layer using 488 nm FCFM [22].

FCFM devices using shorter wavelength may produce slightly different imaging of the bronchial wall connective tissue (fig. 3). However, imaging the epithelial layer on top of the basement membrane network needs another approach, the accessible way being currently the use of an exogenous fluorescent dye [18, 23]. In the future, devices based on multiple wavelengths [24], the adjunction of a reflectance device [10] or a multiphoton approach [9] may enable imaging of collagen, elastin and flavins simultaneously.

As a result, 488 nm excitation FCFM specifically images the elastin respiratory network that is contained in the basement membrane of the proximal airways and participates in the axial backbone of the peripheral interstitial respiratory system.

***In vivo* autofluorescence microimaging of the proximal bronchial wall**

FCFM can easily be performed during a fiberoptic bronchoscopy under local anaesthesia [7, 8]. The tech-

nique of *in vivo* bronchial FCFM imaging is simple: the miniprobe is introduced into the 2-mm working channel of the bronchoscope and the probe tip applied onto the bronchial mucosae under sight control. The depth of focus being 50 μm below the contact surface, the system can image the first layers of the bronchial subepithelial connective tissue, presumably the lamina densa and the lamina reticularis [7].

At 488 nm excitation, FCFM produces very precise microscopic fluorescent images of the bronchial basement membrane zone. As seen in figure 5, *in vivo* FCFM bronchial microimaging reveals a mat of large fibres mainly oriented along the longitudinal axis of the airways with crosslinked smaller fibres, as well as larger openings (100–200 μm) corresponding to the bronchial gland origins. *In vivo*, the technique also makes it possible to record high-resolution images of small airways such as terminal bronchioles, which are recognisable by the presence of the helicoidal imprint of the smooth muscle on the inner part of the bronchiole (fig. 5) [7].

Application of the FCFM imaging system for the exploration of proximal bronchial diseases is still at its

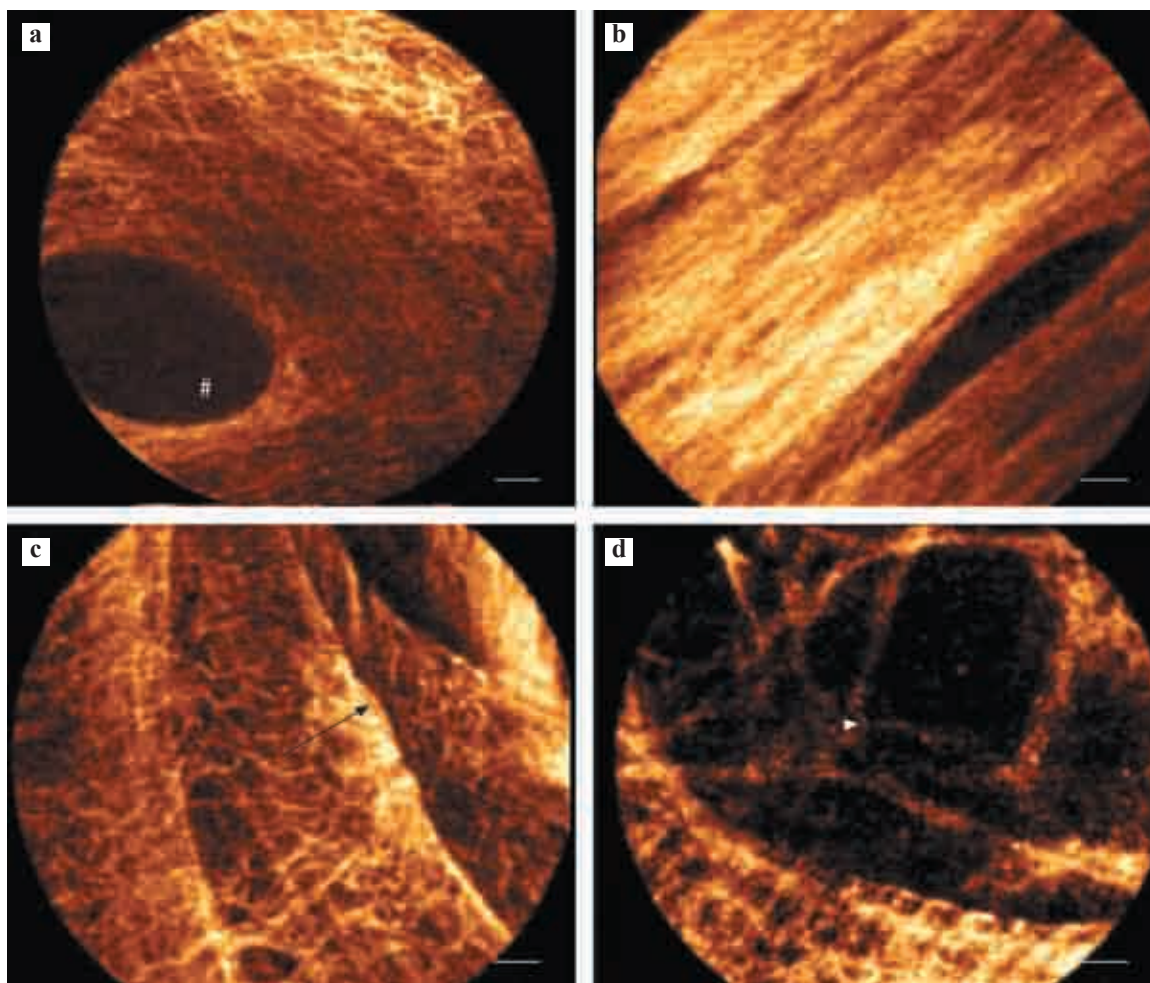


Fig. 5. – *In vivo* fibred confocal fluorescence microscopy imaging of human bronchi and bronchioles. a) Proximal bronchus, opening of a bronchial gland (#). b) Main bronchus, elastic fibred network oriented along the longitudinal axis of the airways. c) Distal bronchiole showing helicoidal imprints of smooth muscles (arrow). d) Transitional bronchiole showing an alveolar bud (arrowhead). Scale bars: 50 μm

beginning, with early results being published on bronchial wall remodelling in benign [7] and preinvasive bronchial lesions [7, 18].

***In vivo* assessment of bronchial wall remodelling**

FCFM imaging of the bronchial wall microstructure underlying premalignant epithelia is significantly modified [7]. In these precancerous conditions, the elastic fibred pattern of the lamina reticularis disappears in most cases, while appearing disorganised in about one-third of the lesions, supporting the hypothesis of an early degradation of the basement membrane components in preinvasive bronchial lesions (fig. 6) [7]. Whether early remodelling of the lamina reticularis is associated with specific outcomes of the lesions should be further explored.

However, while this observation shed some light on the origin of the autofluorescence defect in precancerous bronchial lesions, the absence of epithelial cell

visualisation in this study did not allow the technique to differentiate between the different grades of progression of the precancerous bronchial lesions such as metaplasia/dysplasia/ carcinoma *in situ* (see section on FCFM assessment of the bronchial epithelial cell layer, and figure 6).

Besides the study of the premalignant bronchial wall alterations, the application of FCFM could be extended to the field of nonmalignant bronchial diseases. In one study, a complete disappearance of the bronchial wall fibred connective network was observed in a tracheomegaly syndrome, a pathological condition related to a defect in elastic component of the bronchial wall [7]. The same study also observed a remarkable FCFM aspect in a case of sarcoidosis, corresponding to subepithelial granuloma upon bronchial sampling. Whereas still limited, these observations indicate that per endoscopic FCFM could be used to study specific basement membrane remodelling alterations such as in chronic bronchial inflammations, asthma and chronic obstructive pulmonary disease.

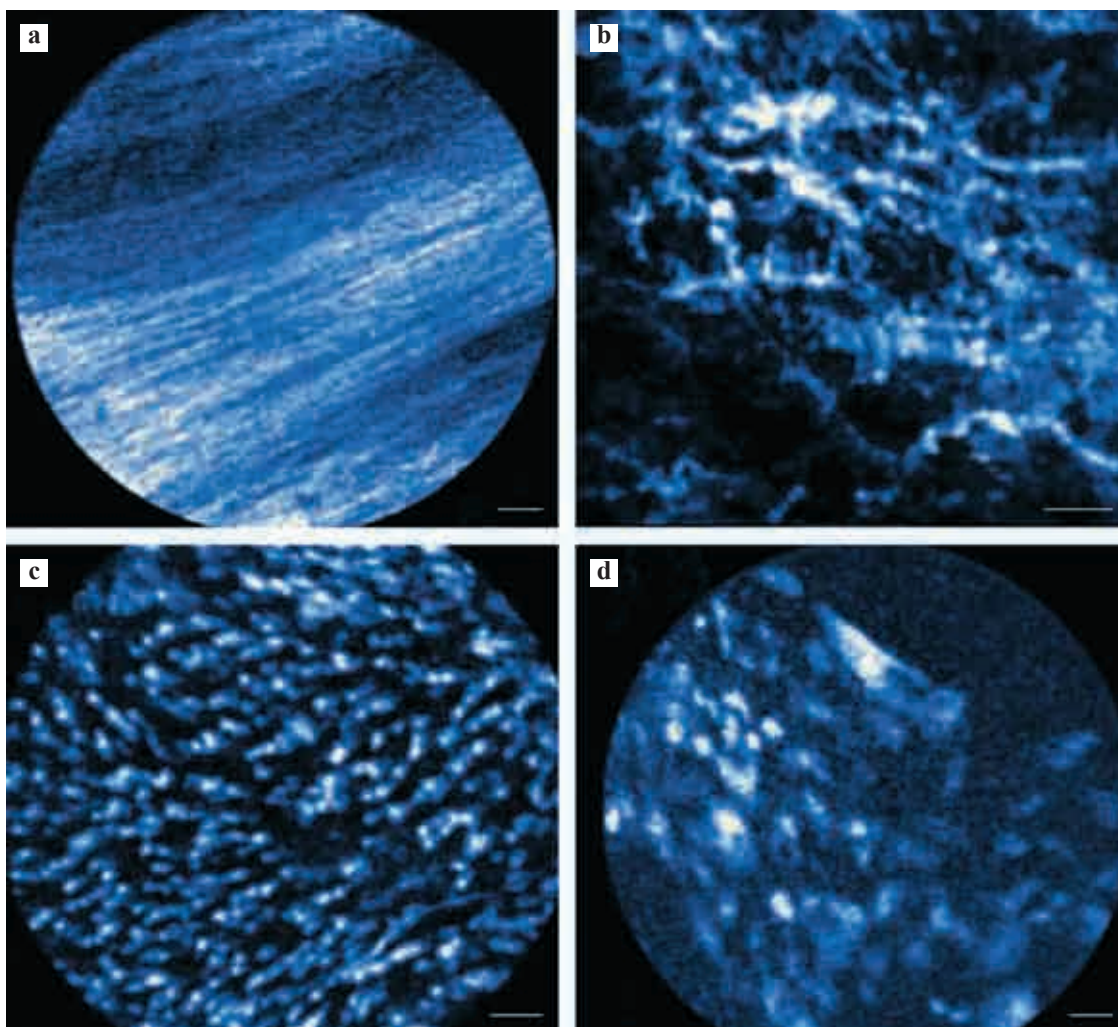


Fig. 6. – Epithelial and subepithelial confocal microendoscopy imaging of normal and precancerous lesions. a) Normal elastic fibred network of the basement membrane zone. b) Disorganised basement membrane zone elastic network at the vicinity of a bronchial carcinoma *in situ* (CIS). c) Regular normal bronchial epithelium and d) CIS. a and b) Images taken at 488 nm excitation without exogenous fluorophore (Cellvizio® 488). Under these conditions, only the elastin of the basement membrane is detectable and imaged. c and d) Taken at 660 nm excitation using topical methylene blue (0.1%), in order to image the epithelial layer (Cellvizio® 660). All images were recorded *in vivo* during bronchoscopy, but with two different laser scanning units (Cellvizio® 488 and 660; Mauna Kea Technologies, Paris, France). Scale bars: a, c, d) 50 μm ; b) 40 μm . Source: L. Thiberville, Rouen University Hospital, Rouen, France

FCFM ASSESSMENT OF THE BRONCHIAL EPITHELIAL CELL LAYER

In order to be successfully applied to the exploration of precancerous/cancerous bronchial epithelium, the FCFM technique would need to be coupled with the use of an exogenous nontoxic fluorophore. *Ex vivo* studies have shown that the resolution of the system is not a limitation for nuclear or cellular imaging [7, 8]. Exogenous fluorophores that could be activated at 488 nm, such as acriflavin (a putative mutagen agent) or fluorescein solution, which does not stain the nuclei [25], are not approved for intrabronchial use. Recently, Lane et al. [23] have used a confocal microendoscope prototype at 488 nm excitation and topical physiological pH cresyl violet to provide cellular contrast in the bronchial epithelium both *in vitro* and *in vivo*.

Methylene blue is a nontoxic agent which is commonly used during bronchoscopy for the diagnostic of broncho-pleural fistulae. It is also used in gastroenterology for chromo-endoscopic detection of precancerous lesions [26–28], as well as for *in vivo* microscopic examination of the GI tract and bronchus using a novel endocytoscopic system [29, 30]. Methylene blue is a potent fluorophore that enters the nuclei and reversibly binds to the DNA, before being reabsorbed by the lymphatics. In order to give a fluorescent signal, methylene blue needs to be excited around 660 nm, and is therefore accessible to FCFM intravital imaging using this excitation wavelength.

Preliminary study has demonstrated that Cellvizio® 660/topical methylene blue makes it possible to reproducibly image the epithelial layer of the main bronchi (fig. 6) [18]. Future studies using this technique could make it possible to differentiate normal, premalignant

and malignant alterations at the microscopic level *in vivo*. If this strategy is successful, FCFM may become a very powerful technique for *in vivo* diagnosis of early malignant and premalignant conditions of the bronchial tree, allowing the analysis of both the epithelial and subepithelial layers during the same procedure.

DISTAL AND TRANSITIONAL BRONCHIAL IMAGING

When progressing towards the more distal parts of the bronchial tree, small noncartilaginous bronchioles are easily recognisable because of the helicoidal imprint of the smooth muscles on the bronchiolar walls (fig. 5). However, the orthogonal branching and the small calibre of the terminal and respiratory bronchioles in humans compared with the probe size implies that the progression of the probe towards the acinus regularly bypasses the transitional respiratory bronchioles. While FCFM images of alveolar buds in respiratory bronchio-

les could be observed casually (fig. 5) [8], FCFM study of the distal membranous and respiratory bronchioles appears difficult, unless thinner probes, currently devoted to experimental animal imaging, become clinically available in the future [13].

FCFM IMAGING OF THE ACINUS AND PERIPHERAL CONNECTIVE TISSUE NETWORK

Earlier work has demonstrated that elastin represents up to 50% of the peripheral lung connective tissue fibres [31]. Following the first work on the proximal bronchi, FCFM rapidly appeared to be able to image the elastic framework of the distal lung as well [8]. In the acinus, elastin is present in the axial backbone of the alveolar ducts and alveolar entrances, as well as in the external sheath of the extra-alveolar microvessels [32, 33], explaining the nature of the intra-acinar FCFM imaging (figs 3 and 7).

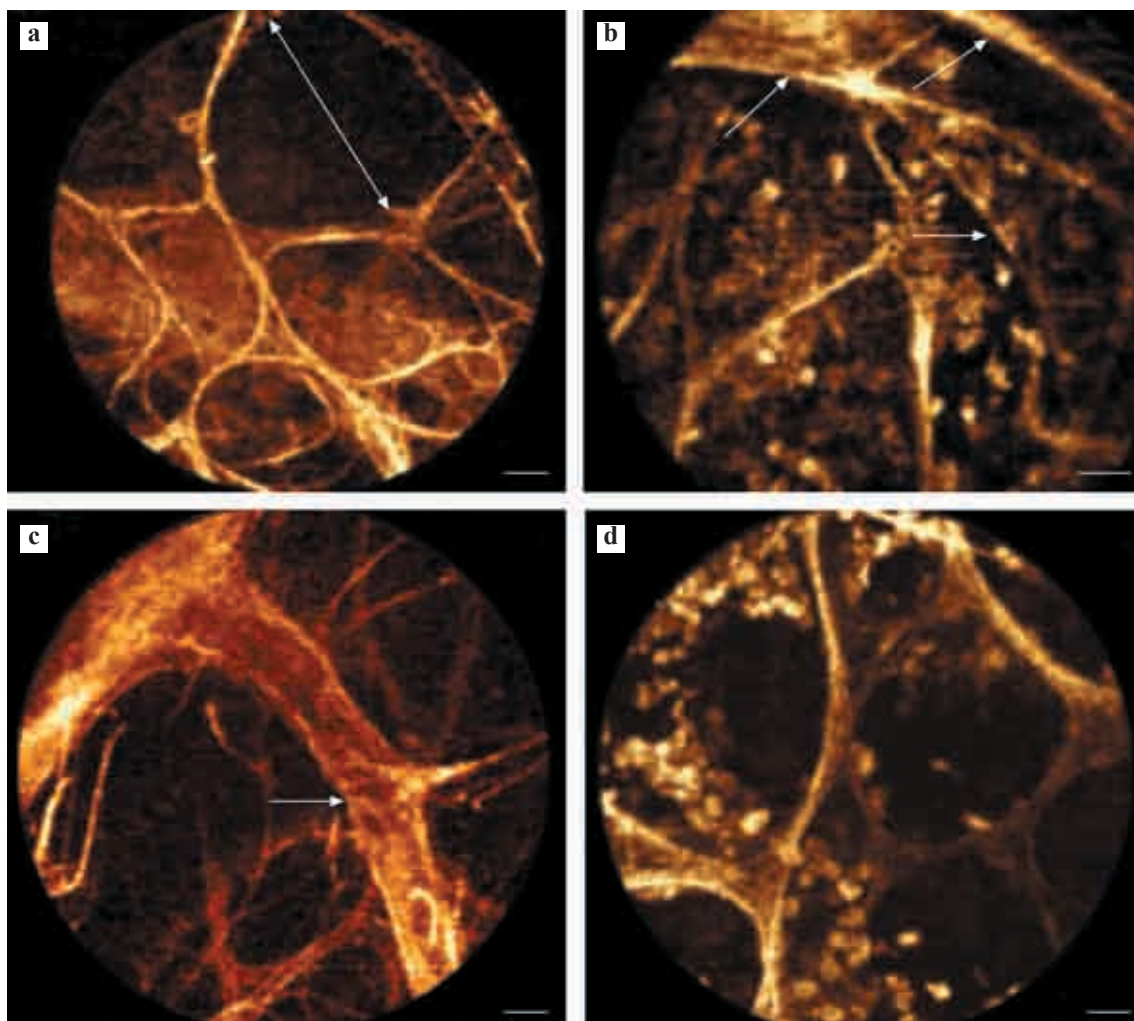


Fig. 7. – *In vivo* fibred confocal fluorescence microscopy (FCFM) imaging during alveoscopy, 488 nm illumination. a and c) Nonsmoking subject. Elastin framework of a) an alveolar mouth (diameter 267.7 μm (double arrow)) and c) extra-alveolar microvessel (arrow). b and d) FCFM imaging of smoker alveoli, showing alveolar walls, edge of an alveolar duct (arrows) and alveolar macrophages. Scale bars: 50 μm

For distal lung microimaging, the use of a small bronchoscope with a 2-mm working channel appears useful in order to more efficiently orientate the probes into the regions of interest. The FCFM miniprobe is then gently advanced into the distal bronchiole until the alveolar system is observed. During the procedure, several acinar areas can be successively explored by selecting different bronchioles, with real-time imaging. Once the alveoli are reached, the probe is slightly pulled back until the contact is lost, to ensure that the probe compression effect onto the alveolar system is minimal.

Experience of *in vivo* FCFM alveolar imaging has demonstrated that the technique is very well tolerated under topical anaesthesia in spontaneously breathing awake subjects. Due to the lack of pain receptors in the bronchial tree down to the subpleural level, the penetration of the miniprobe into the pulmonary lobule through the distal bronchiolar wall is painless [8]. In addition, acinar imaging is not associated with significant bleeding in the proximal airways, in contrast to what is usually observed with transbronchial biopsy sampling. This is explained by the low pressure in the alveolar capillaries that could be altered during the progression of the probe, as well as by the smooth design of the probe tip that can displace the extra-alveolar microvessels without damage. No pleural complication occurred in our experience in more than 150 patients and healthy volunteers, despite multiple lung segment imaging during the endoscopy, when the system is used in awake, spontaneously breathing subjects.

ACINAR FCFM IMAGING IN NONSMOKING SUBJECTS

Acinar imaging is easily obtained by pushing forward the probe a few centimetres after the endoscope is distally blocked into a subsegmental bronchus. Due to the respective sizes of the probe tip and of the distal

bronchiolar structures, the entry into the alveolar space is obtained by penetration through the thin wall of a small distal bronchiole.

In nonsmokers, FCFM mainly produces images of the elastic fibres that encircle the alveolar openings, reinforce the virtual wall of the alveolar ducts and surround the extra-alveolar microvessels (fig. 7).

The *in vivo* aspects of this distal elastic framework may vary depending on the angle of penetration of the probe into the alveolar unit. A direct view down the axis of the duct or an oblique view could be commonly obtained, from which the “helical” or “looped” shape of the duct's elastic structure could be easily recognised (fig. 7) [8].

The reproducibility of the technique has been demonstrated in a series of healthy volunteers, where alveolar opening sizes measured from *in vivo* imaging were found normally distributed with mean values (around 275 μm) close to what is observed using complex stereological methods *in vitro* [32, 33], with thickness of the elastic fibres being $10 \pm 2.7 \mu\text{m}$ (table 1 and fig. 8) [8]. In the published series, smaller alveolar mouths were observed in the right upper lobe and paracardiac segments, presumably in relation to the lower ventilation of these segments in supine position [8]. The technique also enables precise measurements of the extra-alveolar lobular microvessels.

Interestingly, significant variation in the intensity of the autofluorescence signal could be observed between the subjects, the oldest individuals presenting the strongest signal, indicating structural modifications of lung elastin crosslinks in relation to ageing.

ACINAR AND ALVEOLAR IMAGING IN ACTIVE SMOKERS

Alveolar fluorescence imaging in active smokers dramatically differs from imaging in nonsmo-

Table 1

In vivo alveolar endoscopy in smoking and nonsmoking healthy volunteers

	Smokers	Nonsmokers	All subjects
Subjects	17	24	41
Age yrs	37 \pm 16	46 \pm 13	42 \pm 15 (range 21–62)
Duration of alveolar procedure min	14 \pm 6	10 \pm 3	11 \pm 5
Alveolar mouth diameter μm	274 \pm 52	283 \pm 54	278 \pm 53
Measurements	149	125	274
Elastic fibre thickness μm	9.70 \pm 3.0	10.38 \pm 2.34	10.05 \pm 2.71
Measurements	445	464	909
Microvessel diameter μm	95 \pm 47	89 \pm 56	90 \pm 50
Measurements	79	171	250
Subjects with alveolar fluorescent macrophages	16 [#]	1 [#]	17
Alveoli with fluorescent macrophages/total alveoli	77/85 [#]	1/107 [#]	78/192

Data are presented as n or mean \pm SD, with the exception of microvessel diameter, which is presented as median \pm interquartile range. [#]: $p < 0.0001$, Chi-squared test. Adapted from [8].

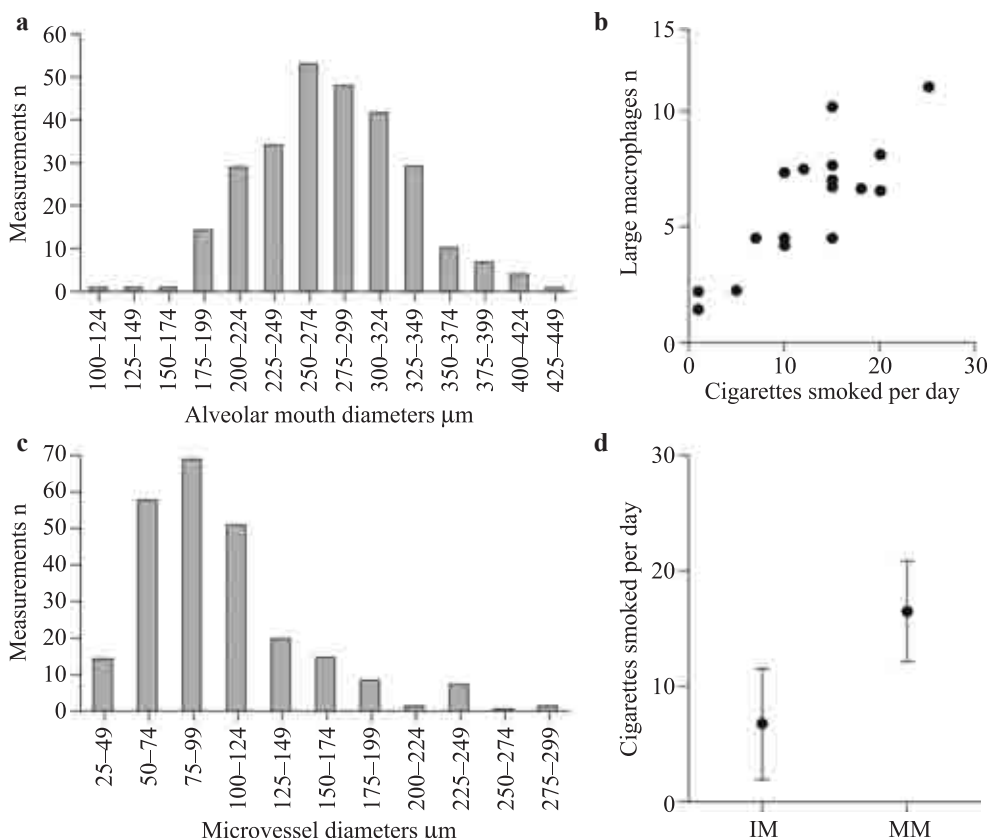


Fig. 8. – *In vivo* intra-acinar morphometric and cellular assessment using fibred confocal fluorescence microscopy. a and c) Distribution of alveolar mouth and extra-alveolar microvessel diameters in a series of healthy volunteers explored with alveoscopy. b and d) *In vivo* assessment of alveolar macrophage size and mobility according to tobacco exposure. b) Large macrophages were >30 µm. $r = 0.77$, $p < 0.0002$. d) IM: immobile macrophages; MM: mobile macrophages. $p < 0.0001$. Modified from [8]

kers (fig. 7). The alveolar areas of smokers are usually filled with highly fluorescent cells corresponding to alveolar fluorescent macrophages, the presence of which appears very specific to active smoking. Using FCFM, morphological markers of alveolar macrophage activation such as size, number and mobility can be assessed, which appear highly correlated with the amount of cigarettes smoked per day (fig. 8) [8].

The alveolar autofluorescence intensity appears significantly higher in active smokers compared with nonsmokers, in relation to the intensity of the macrophage alveolitis. *In situ* alveolar microspectrometric measurements have been performed in active smokers, which showed that the main fluorophore contributing to the FCFM alveolar signal corresponds to the tobacco tar by itself, explaining this difference (fig. 4) [8, 21]. Due to this specific contrast imaging in smokers, details of the alveolar and ductal surface could often be obtained (fig. 7).

POTENTIAL APPLICATIONS AND POSSIBLE LIMITATIONS OF FCFM FOR DISTAL LUNG IMAGING

The broncho-alveoscopy procedure is the first technique that makes it possible to obtain real-time, high-

resolution, microstructural images of lobular and alveolar lung structures in living humans. As such, the technique appears to have a great potential for *in vivo*, minimally invasive exploration of the distal lung. For distal lung imaging, the technique could also be coupled with modern techniques of distal structure localisation and sampling, such as with electromagnetic navigation or miniprobe-based radial endobronchial ultrasound. FCFM clinical applications with the greatest potential are the assessment of diffuse peripheral lung diseases and *in vivo* diagnosis of peripheral lung nodules [17].

Typical alterations of the elastic framework in a case of idiopathic pulmonary fibrosis and cellular imaging of a peripheral adenocarcinoma are shown in figure 9.

Whereas preliminary FCFM results in both these directions appear very encouraging, potential difficulties of the technique should be underlined. These difficulties are mainly related to the interpretation of the FCFM images and standardisation of the alveolar imaging.

Altered FCFM images of the acinar elastic network may be encountered in normal human lung, related to the compression and alterations of the fragile acinar framework during the progression of the probe. This is due to the mode of penetration of the probe into the acinus, which supposes the disruption of bronchiolar and

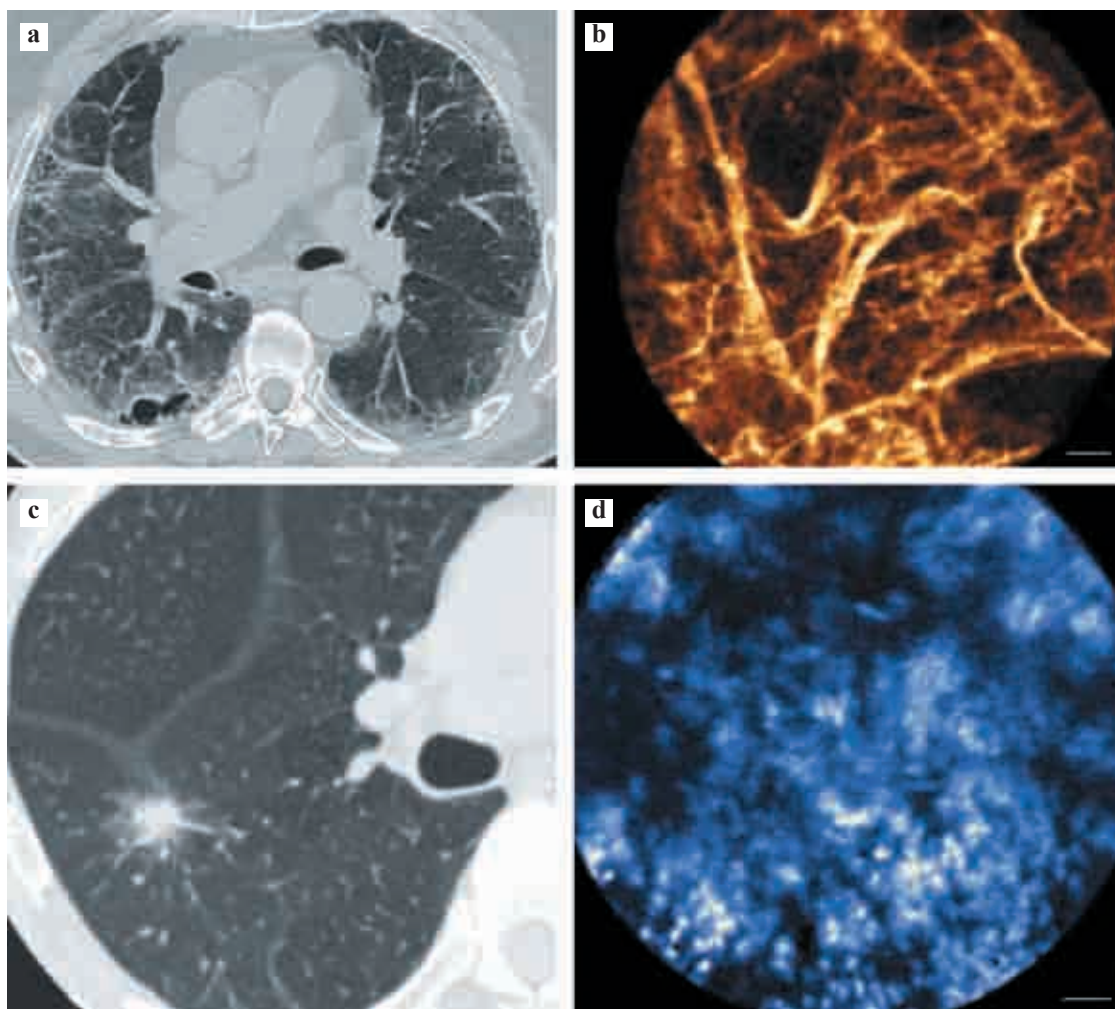


Fig. 9. – Fibred confocal fluorescence microscopy (FCFM) imaging of the peripheral lung. a and b) Idiopathic pulmonary fibrosis. c and d) Peripheral lung nodule: adenocarcinoma. a and c) Chest computed tomography scan. b) Distal FCFM imaging in the lingula (LB5a) (autofluorescence FCFM at 488 nm). d) FCFM imaging of the peripheral nodule represented in (c). The confocal miniprobe has been introduced in the nodule using radial endobronchial ultrasound through the external sheath, before sampling (topical methylene blue and 660 nm FCFM). Scale bars: 50 μm

alveolar walls, followed by a compression effect on the more resistant ductal structures. Minimal imaging distortion is observed when the probe is applied on the axis of the duct, resulting in the visualisation of more details in the background planes than theoretically allowed by the 50 μm depth of focus of the system [13]. This compression effect may be difficult to control *in vivo*. In our hands, the more reproducible results are obtained by gently pulling back the probe once the alveolar imaging is obtained and analysing the last images before the contact is lost. Therefore, future studies should include a standardisation of the endoscopic technique.

Conversely, FCFM exclusively records the signal coming from fluorescent structures in response to appropriate excitation wavelengths. In this regard, in its autofluorescence mode (i.e. without the use of exogenous fluorophore), *in vivo* FCFM in nonsmokers only images the elastin of the peripheral and axial connective tissues. Data from the literature indicate that such information might be helpful for the exploration of

several peripheral lung diseases [34–36]. However, as the confocal fluorescence imaging of the distal lung is likely to appear very different from the corresponding histopathology, the semiology of the FCFM elastin lung network imaging will have to be characterised in pathological conditions. In this regard, *in vivo* comparative studies on confocal alveolar imaging in patients with peripheral lung diseases and healthy volunteers appear mandatory, before the place of FCFM in the routine exploration of the peripheral lung can be appreciated.

Until now, confocal microendoscopy of the airways has only used endogenous autofluorescence or simple fluorescent contrast agents to visualise the *in vivo* cellular and interstitial organisation of the airways and distal lung parenchyma. In the future, using molecular contrast compounds, it will be possible to extend the applications of the technique to the area of *in vivo* molecular imaging. Pilot studies exploring this strategy have recently been published that provided specific confocal imaging of molecular probes in precancerous

conditions of the oral cavity *ex vivo* [37] and of colonic dysplasia *in vivo* [38]. Coupled to FCFM, molecular imaging may help in the future to enable early diagnosis, rapid typing of molecular markers and assessment of therapeutic outcome in many lung diseases.

REFERENCES

1. *Kiesslich R., Goetz M., Neurath M.F.* Virtual histology // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 883–897.
2. *Guillaud M., Richards-Kortum R., Follen M.* Paradigm shift: a new breed of pathologist // *Gynecol. Oncol.* 2007; 107: Suppl. 1, S46–S49.
3. *Goetz M., Kiesslich R.* Confocal endomicroscopy: *in vivo* diagnosis of neoplastic lesions of the gastrointestinal tract // *Anticancer Res.* 2008; 28: 353–360.
4. *Goetz M., Kiesslich R., Dienes H.P., Drebber U., Murr E., Hoffman A., Kanzler S., Galle P.R., Delaney P., Neurath M.F.* *In vivo* confocal laser endomicroscopy of the human liver: a novel method for assessing liver microarchitecture in real time // *Endoscopy.* 2008; 40: 554–562.
5. *Kiesslich R., Goetz M., Neurath M.F.* Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2008; 18: 451–466.
6. *Meining A.* Confocal endomicroscopy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2009; 19: 629–635.
7. *Thiberville L., Moreno-Swirc S., Vercauteren T., Peltier E., Cavé C., Bourg Heckly G.* *In vivo* imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.
8. *Thiberville L., Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swirc S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G.* Human *in vivo* fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy // *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 974–985.
9. *St Croix C.M., Leelavanichkul K., Watkins S.C.* Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2006; 58: 834–840.
10. *MacAulay C., Lane P., Richards-Kortum R.* *In vivo* pathology: microendoscopy as a new endoscopic imaging modality // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2004; 14: 595–620.
11. *Boyette L.B., Reardon M.A., Mirelman A.J., Kirkley T.D., Lysiak J.J., Tuttle J.B., Steers W.D.* Fiberoptic imaging of cavernous nerves *in vivo* // *J. Urol.* 2007; 178: 2694–2700.
12. *Laemmel E., Genet M., Le Goualher G., Perchant A., Le Gargasson J.F., Vicaut E.* Fibered confocal fluorescence microscopy (CellviZio) facilitates extended imaging in the field of microcirculation. A comparison with intravital microscopy // *J. Vasc. Res.* 2004; 41: 400–411.
13. *Vincent P., Maskos U., Charvet I., Bourgeois L., Stoppani L., Leresche N., Changeux J.P., Lambert R., Meda P., Paupardin-Tritsch D.* Live imaging of neural structure and function by fibered fluorescence microscopy // *EMBO Rep.* 2006; 7: 1154–1161.
14. *Hoffman A., Goetz M., Vieth M., Galle P.R., Neurath M.F., Kiesslich R.* Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications // *Endoscopy.* 2006; 38: 1275–1283.
15. *Kiesslich R., Goetz M., Vieth M., Galle P.R., Neurath M.F.* Confocal laser endomicroscopy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2005; 15: 715–731.
16. *Peng Q., Brown S.B., Moan J., Nesland J.M., Wainwright M., Griffiths J., Dixon B., Cruse-Sawyer J., Vernon D.* Biodistribution of a methylene blue derivative in tumor and normal tissues of rats // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1993; 20: 63–71.
17. *Thiberville L., Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swirc S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G.* *In vivo* confocal endomicroscopy of peripheral lung nodules using 488 nm / 660 nm induced fluorescence and topical methylene blue // *Eur. Respir. J.* 2008; 32: Suppl. 52, 263s.
18. *Thiberville L., Salaün M., Moreno-Swirc S.* *In vivo* endoscopic microimaging of the bronchial epithelial layer using 660 nm fibered confocal fluorescence microscopy and topical methylene blue // *Eur. Respir. J.* 2007; 30: Suppl. 51, 712s.
19. *Gabrecht T., Andrejevic-Blant S., Wagnieres G.* Blue-violet excited autofluorescence spectroscopy and imaging of normal and cancerous human bronchial tissue after formalin fixation // *Photochem. Photobiol.* 2007; 83: 450–458.
20. *Richards-Kortum R., Sevick-Muraca E.* Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis // *Annu Rev. Phys. Chem.* 1996; 47: 555–606.
21. *Bourg-Heckly G., Thiberville L., Vever-Bizet C.* *In vivo* endoscopic autofluorescence microspectro-imaging of bronchi and alveoli // *Proc SPIE.* 2008; 6851.
22. *Qu J., MacAulay C., Lam S.* Laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy: tissue optics, Monte Carlo modeling and *in vivo* measurements // *Opt. Eng.* 1995; 34: 3334–3343.
23. *Lane P.M., Lam S., McWilliams A., Leriche J.C., Anderson M.W., Macaulay C.E.* Confocal uorescence microendoscopy of bronchial epithelium // *J. Biomed. Opt.* 2009; 14: 024008.
24. *Jean F., Bourg-Heckly G., Viellerobe B.* Fibered confocal spectroscopy and multicolor imaging system for *in vivo* fluorescence analysis // *Opt. Express.* 2007; 15: 4008–4017.
25. *Becker V., von Delius S., Bajbouj M., Karagianni A., Schmid R.M., Meining A.* Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time // *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 319–323.
26. *Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M., Koehler H.H., Stolte M., Kanzler S., Nafe B., Jung M., Galle P.R., Neurath M.F.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2003; 124: 880–888.
27. *Taghavi S.A., Membari M.E., Eshraghian A., Dehghani S.M., Hamidpour L., Khademalhosseini F.* Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions // *Can. J. Gastroenterol.* 2009; 23: 105–108.

28. Marion J.F., Waye J.D., Present D.H., Israel Y., Bodian C., Harpaz N., Chapman M., Itzkowitz S., Steinlauf A.F., Abreu M.T., Ullman T.A., Aisenberg J., Mayer L. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2342–2349.
29. Inoue H., Kazawa T., Sato Y., Satodate H., Sasajima K., Kudo S.E., Shiokawa A. *In vivo* observation of living cancer cells in the esophagus, stomach, and colon using catheter-type contact endoscope, “Endo-Cytoscopy system” // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2004; 14: 589–594.
30. Shibuya K., Fujiwara T., Yasufuku K., Alaa M., Chiyo M., Nakajima T., Hoshino H., Hiroshima K., Nakatani Y., Yoshino I. Endo-cytoscopy system is a novel endoscopic technology to visualize microscopic imaging of the tracheobronchial tree // *Eur. Respir. J.* 2008; 32: Suppl. 52, 263s.
31. Mercer R.R., Crapo J.D. Spatial distribution of collagen and elastin fibers in the lungs // *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 756–765.
32. Weibel E.R., Sapoval B., Filoche M. Design of peripheral airways for efficient gas exchange // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 148: 3–21.
33. Weibel E.R., Hsia C.C., Ochs M. How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry // *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 459–467.
34. Black P.N., Ching P.S., Beaumont B., Ranasinghe S., Taylor G., Merrilees M.J. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 998–1004.
35. Honda T., Ota H., Arai K., Hayama M., Fujimoto K., Yamazaki Y., Haniuda M. Three-dimensional analysis of alveolar structure in usual interstitial pneumonia // *Virchows Arch.* 2002; 441: 47–52.
36. Honda T., Ota H., Sano K. *et al.* Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis // *Lung Cancer.* 2002; 36: 283–288.
37. Hsu E.R., Gillenwater A.M., Hasan M.Q., Williams M.D., El-Naggar A.K., Richards-Kortum R.R. Real-time detection of epidermal growth factor receptor expression in fresh oral cavity biopsies using a molecular-specific contrast agent // *Int. J. Cancer.* 2006; 118: 3062–3071.
38. Hsiung P.L., Hardy J., Friedland S., Soetikno R., Du C.B., Wu A.P., Sahbaie P., Crawford J.M., Lowe A.W., Contag C.H., Wang T.D. Detection of colonic dysplasia *in vivo* using a targeted heptapeptide and confocal microendoscopy // *Nat. Med.* 2008; 14: 454–458.

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ *IN VIVO*: ОТ ПРОКСИМАЛЬНЫХ БРОНХОВ К АЛЬВЕОЛЯРНОМУ ДЕРЕВУ ЛЕГКИХ

Тибервилль Л.^{1, 2}, Салаун М.^{1, 2}, Бург-Хекли Дж.³

¹ Клиника Руанского университета

² LITIS EA 4108 (группа Quant-IF), факультет медицины и фармакологии, Руан

³ UMR CNRS 7033, BioMoCeTi, Университет Пьера и Марии Кюри – Paris 6, France

В условиях *in vivo* эндоскопическая микроскопия направлена на то, чтобы предоставить врачу средство для оценки архитектуры и морфологии живых тканей в режиме реального времени, обеспечив при этом оптическое разрешение, сходное с разрешением при стандартном гистопатологическом исследовании. На сегодняшний день доступные микроэндоскопические устройства используют принцип флуоресцентной конфокальной микроскопии и вследствие этого в основном выполняют анализ пространственного распределения специфических эндогенных или экзогенных флуорофоров. Флуоресцентные микроэндоскопы, предназначенные для исследования дыхательной системы, используют пучок оптоволокон, который вводится в рабочий канал бронхоскопа. Такой мини-зонд может применяться в условиях *in vivo* для исследования внутренней поверхности бронхов или продвигаться в дистальные бронхиолы, вплоть до ацинуса, чтобы в условиях *in situ*, *in vivo* выполнить микроскопическую визуализацию дыхательных путей в режиме реального времени. Флуоресцентная конфокальная микроэндоскопия дает возможность визуализации эпителиальных и субэпителиальных слоев проксимальных отделов бронхиального дерева, а также дистальных отделов легких, от конечных бронхиол до альвеолярных протоков и альвеол. Потенциальные области применения включают в себя микроскопическую оценку в условиях *in vivo* ранних стадий рака бронхов, оценку ремоделирования бронхиальной стенки и исследования диффузных заболеваний периферических отделов легких, а также диагностики *in vivo* узелковых образований в периферических отделах легких. Данный метод также имеет потенциальную возможность совместного использования с флуоресцентной молекулярной визуализацией. В этой статье описаны возможности и вероятные ограничения конфокальной микроэндоскопии для исследования проксимальных и дистальных отделов легких.

Ключевые слова: бронхоскопия, конфокальная микроскопия, микровизуализация *in vivo*, предраковые состояния, конфокальная лазерная эндомикроскопия с применением зондов, альвеолы легких.

В настоящее время благодаря последним достижениям в области оптики и компьютерной техники диагностическая эндоскопия дыхательных путей вступила в эпоху микроскопических изображений [1, 2]. Доступные на текущий момент микроэндоскопические устройства используют принцип конфокальной флуоресцентной микроскопии, в котором объектив микроскопа заменен оптическим волокном, проводящим как возбуждающий свет в ткани, так и флуоресценцию тканей от дистального конца оптического волокна обратно. Такие системы на границе с дистальной частью оптики анализируют пространственное распределение конкретных флуорофоров в ткани, или же экзогенных флуорофоров. За последние пять лет флуоресцентная конфокальная микроэндоскопия была успешно применена для исследования *in vivo* слизистой оболочки желудка и толстого кишечника, желчевыводящих путей [3–6] и, совсем недавно, для получения микроскопических изображений проксимальных и дистальных отделов бронхиального дерева [7, 8].

Возможность использования конфокальной микроскопии в клинических условиях для проведения

эндомикроскопических исследований *in vivo* является итогом большой научно-исследовательской работы [9, 10], которая недавно завершилась выпуском коммерческих систем. Эти системы предназначены для исследования легких как животных [11–13], так и человека [5, 7, 8, 14]. Учитывая проблемы, связанные с небольшими размерами терминальных отделов бронхиального дерева человека и их относительной труднодоступностью, в респираторных эндомикроскопических системах применяют оптоволоконную флуоресцентную конфокальную микроскопию (FCFM) или конфокальную микроскопию с использованием катетера.

ПРИНЦИПЫ ОПТОВОЛОКОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ (FCFM)

Конфокальная микроскопия позволяет получать *in vivo* оптическое изображение клеток и тканей с повышенным боковым и осевым разрешением [9, 10], в результате чего происходит визуализация тонких «срезов» образца. Принцип конфокальной микроскопии заключается в использовании для

освещения узкого точечного источника и малой диафрагмы или отверстия в тракте улавливания света. Лазерный источник (точечный источник) фокусируется на одной точке образца, и свет, испускаемый в этой фокальной точке, попадает на фотоприемник через отверстие диафрагмы. Поэтому вся нефокусная информация о структурах исследуемого образца, которая находится выше и ниже очень тонкой фокусной плоскости, не визуализируется. Системы освещения и фотоприемника, которые являются сопряженными в одной и той же фокальной плоскости, называются «конфокальными». Для того чтобы получить двумерные изображения тканей, конфокальный микроскоп должен сканировать образец в поперечном и продольном направлениях.

Респираторные конфокальные микроэндоскопы отличаются техническим подходом к визуализации тканей от первых конфокальных флуоресцентных эндоскопов, которые использовали для визуализации желудочно-кишечного тракта. В эндомикроскопах Optiscan®/Pentax, созданных для исследования желудочно-кишечной системы [15], используют небольшую сканирующую головку (длина 4,5 см, диаметр 3,5 мм), которую присоединяют к дистальному концу эндоскопа. Эндомикроскопические изображения желудочно-кишечного тракта, полученные при помощи устройства Optiscan®/Pentax, с боковым разрешением менее 1 мкм и оптическими «срезами» глубиной 7 мкм, очень близки к традиционной гистологии. Размер зоны визуализации при этом составляет 475×475 мкм. Эта система имеет два недостатка, которые не позволяют использовать ее для визуализации дыхательных путей. Первым из них являются слишком большие размеры сканирующей головки, рабочего канала, а также использование обычного светового тракта и ПЗС-камеры. В настоящее время диаметр дистального конца эндоскопа составляет 12 мм, что едва ли совместимо с проведением исследования человеческой трахеи и крупных основных бронхов. Во-вторых, миниатюризация сканирующей головки приводит к уменьшению скорости сканирования до одного кадра в секунду. Поэтому для получения четких микроскопических изображений эпителия требуется очень точная система стабилизации дистального наконечника эндоскопа на слизистой оболочке.

На сегодняшний день единственным коммерчески доступным конфокальным эндомикроскопом для исследований дыхательных путей является изделие Cellvizio®, выпускаемое компанией Mauna

Kea Technologies (Париж, Франция). Этот эндомикроскоп также позволяет проводить исследование желудочно-кишечного тракта. В нем используется принцип проксимального сканирования, при котором лазерная подсветка сканирует проксимальную часть когерентного пучка оптоволоконна или мини-зонда. Этот пучок проводит свет в оба направления от области, отображаемой на наконечнике мини-зонда. Подсветка, сканирование, спектральная фильтрация и система визуализации расположены в проксимальной части устройства, дистальная часть устройства состоит из отдельного мини-зонда, который включает в себя оптоволоконный пучок и разъем для его подключения к блоку лазерного сканирования (рис. 1).

Эта система на основе оптоволоконного пучка, которая также может быть описана как оптоволоконный флуоресцентный конфокальный микроскоп (FCFM), использует очень тонкие и гибкие мини-зонды (300 мкм – 2 мм в диаметре), в которых может содержаться до 30 000 компактно уложенных волокон. Подобно традиционным конфокальным микроскопам, система FCFM включает два быстродвигающихся зеркала для сканирования микроволокон поперек когерентного пучка оптоволоконна в виде раstra. Каждое микроволокно, сканируемое по очереди при помощи лазера, действует как система подведения и сбора света и является, по сути, самостоятельным отверстием диафрагмы.

Основными преимуществами такой конструкции является очень малый размер зонда, который можно ввести в бронхиолы, а также высокая скорость получения изображений, что помогает избежать возникновения артефактов, связанных с движением тканей.

Специальные мини-зонды для получения изображений бронхиальных и альвеолярных отделов имеют диаметр 1 мм, что в два раза меньше диаметра альвеолярной полости (рис. 1). Эти мини-зонды могут вводиться в рабочие каналы диаметром 2 мм, которыми оснащены бронхоскопы для взрослых, и достигают любой части легкого, за исключением верхушечных и задних сегментов обеих верхних долей, что объясняется относительной жесткостью дистальной части зонда (рис. 2) [8]. Респираторные мини-зонды лишены дистальной оптики и имеют глубину фокуса 0–50 мкм, боковое разрешение 3 мкм для поля обзора величиной 600×600 мкм. Система обеспечивает эндомикроскопическую визуализацию со скоростью 9–12 кадров в секунду.

Тибервилль Л. – руководитель отделения пульмонологии, университетский госпиталь, Руан, Франция. *Салаун М.* – научный сотрудник. Университетский госпиталь, г. Руан, клиника пульмонологии. Дж. Бург-Хекли – научный сотрудник. Университет Пьера и Марии Кюри, г. Париж.

Для корреспонденции: Тибервилль Л. Тел.: +33 2 32 88 82 47. E-mail: luc.thiberville@univ-rouen.fr.

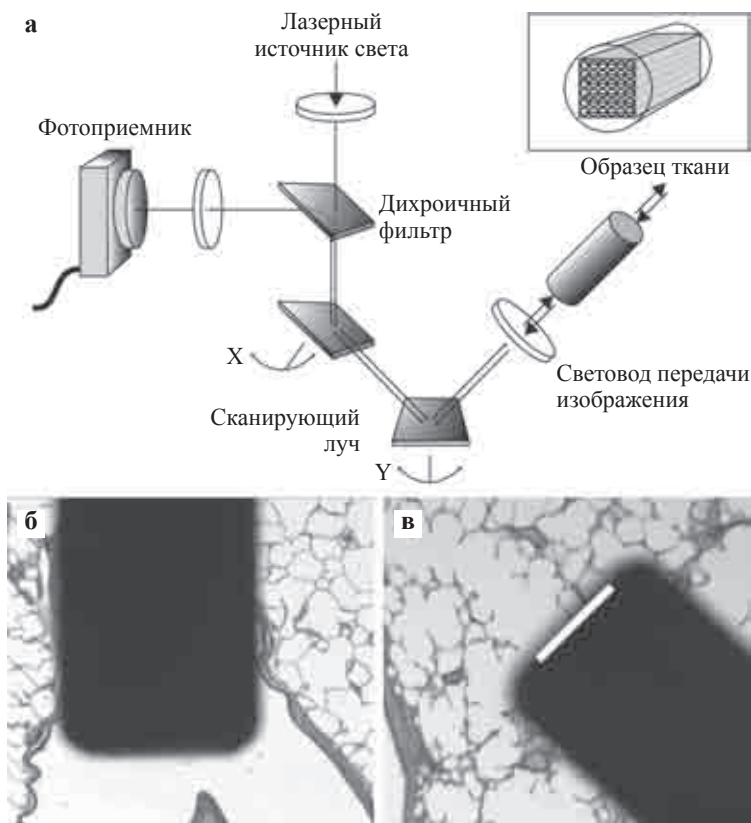


Рис. 1. Принципиальная схема (а) оптоволоконного конфокального флуоресцентного микроскопа (Cellvizio®, Mauna Kea Technologies, Париж, Франция) и относительные размеры 1,4-мм наконечника мини-зонда Alveoflex® бронхиальных (б) и альвеолярных (в) структур. Белая полоса соответствует диаметру оптоволоконного пучка и зоне обзора (600 мкм) [8]



Рис. 2. Системы оптоволоконного конфокального флуоресцентного микроскопа Cellvizio® и специальные мини-зонды для исследования легких (Mauna Kea Technologies, Париж, Франция): а – устройство Cellvizio®, б – мини-зонд Alveoflex®, в – красный свет с длиной волны 660 нм, производимый устройством Cellvizio® 660; г – синий свет с длиной волны 488 нм, производимый устройством Cellvizio® Lung

Возможно использование света с двумя различными длинами волн (рис. 2). Устройство Cellvizio® с длиной волны 488 нм применяют для аутофлуоресцентной визуализации респираторного тракта, а также для визуализации с наведенной флуоресценцией желудочно-кишечного тракта [6–8]. В другом устройстве для возбуждения используется свет с длиной волны 660 нм, который позволяет осуществлять визуализацию эпителиальных клеток после поверхностного нанесения экзогенных флуорофоров, например, метиленового синего [16–18].

Основными ограничениями системы являются ее разрешающая способность (максимальное разрешение 30 000 пикселей; боковое разрешение ограничивается 3 мкм между волокнами) и фактическое отсутствие возможности регулировки фокуса системы. Интерпретация данных зависит от люминесцентных свойств исследуемой ткани.

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ НОРМАЛЬНЫХ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO* ПРИ ПОМОЩИ ОПТОВОЛОКОННОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КОНФОКАЛЬНОГО МИКРОСКОПА

Ранние эксперименты в условиях *ex vivo* с использованием свежих образцов легких взрослого человека показали, что при длине волны возбуждения в 488 нм FCFM позволяет получить волоконно-оптические изображения, соответствующие аутофлуоресценции соединительной ткани терминальных отделов бронхиального дерева (рис. 3). Это позволило при бронхоскопии человека в условиях *in vivo* проводить микроскопическое исследование от проксимальных отделов бронхиального дерева вплоть до самых отдаленных дистальных структур, включая альвеолы.

Природа аутофлуоресценции бронхиальных и альвеолярных структур

При длине волны возбуждения 488 нм флуоресцентные свойства слизистой оболочки бронхов определяются концентрацией различных клеточных и внеклеточных флуорофоров, в том числе внутриклеточных флавинов, которые могут производиться эпителиальными клетками, а также особых связей коллагенов и эластина, которые присутствуют в субэпителиальных областях [10, 19, 20]. Микроспектрометрические эксперименты в сочетании с FCFM-визуализацией наглядно продемонстрировали, что при возбуждении светом с длиной волны 488 нм основной флуоресцентный сигнал исходит и от бронхов, и от альвеол легких человека, а его ис-

точником является эластин (рис. 4) [7, 8, 21]. Флуоресценция же коллагена при этой длине волны, по меньшей мере, на порядок более низкая, чем у эластина. Аутофлуоресценция клеточного флавина слишком слабая для визуализации эпителиального слоя при использовании оптоволоконного конфокального флуоресцентного микроскопа с длиной волны возбуждения 488 нм [22].

Используя волны более короткой длины, устройства оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии могут производить несколько различающиеся изображения соединительной ткани бронхиальной стенки (рис. 3). Тем не менее визуализация эпителиального слоя поверх сети базальной мембраны требует иного подхода. В настоящее время доступным способом является использование экзогенных флуоресцентных красителей [18, 23]. В будущем устройства, основанные на использовании нескольких длин волн [24], с присоединением отражательного устройства [10] или использующие многофотонный способ [9], позволят осуществлять одновременную визуализацию коллагена, эластина и флавинов.

В результате устройства оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии с длиной волны возбуждения 488 нм осуществляют визуализацию в дыхательных путях эластина, который содержится в базальной мембране проксимальных отделах дыхательных путей (бронхах), а также в интерстиции паренхимы легких.

Аутофлуоресцентные микроизображения *in vivo* стенок проксимальных бронхов

Оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия легко может быть выполнена во время оптоволоконной бронхоскопии, проводимой под местной анестезией [7, 8]. Техника бронхиальной FCFM – визуализации *in vivo* проста: мини-зонд вводится в рабочий канал бронхоскопа диаметром 2 мм, и наконечник зонда подводится к слизистой оболочке бронха под визуальным контролем. Глубина фокусировки составляет 50 мкм ниже поверхности контакта, система в состоянии сделать снимок первых слоев бронхиальной субэпителиальной соединительной ткани [7].

При возбуждении свечения с длиной волны 488 нм оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия позволяет получать очень точные микроскопические флуоресцентные изображения зоны базальной мембраны бронхов. Как видно на рис. 5, бронхиальные микроизображения *in vivo* показывают слой крупных волокон, которые ориентированы в основном вдоль продольной оси дыхательных путей и имеют поперечные связи из более мелких волокон, а также более крупные

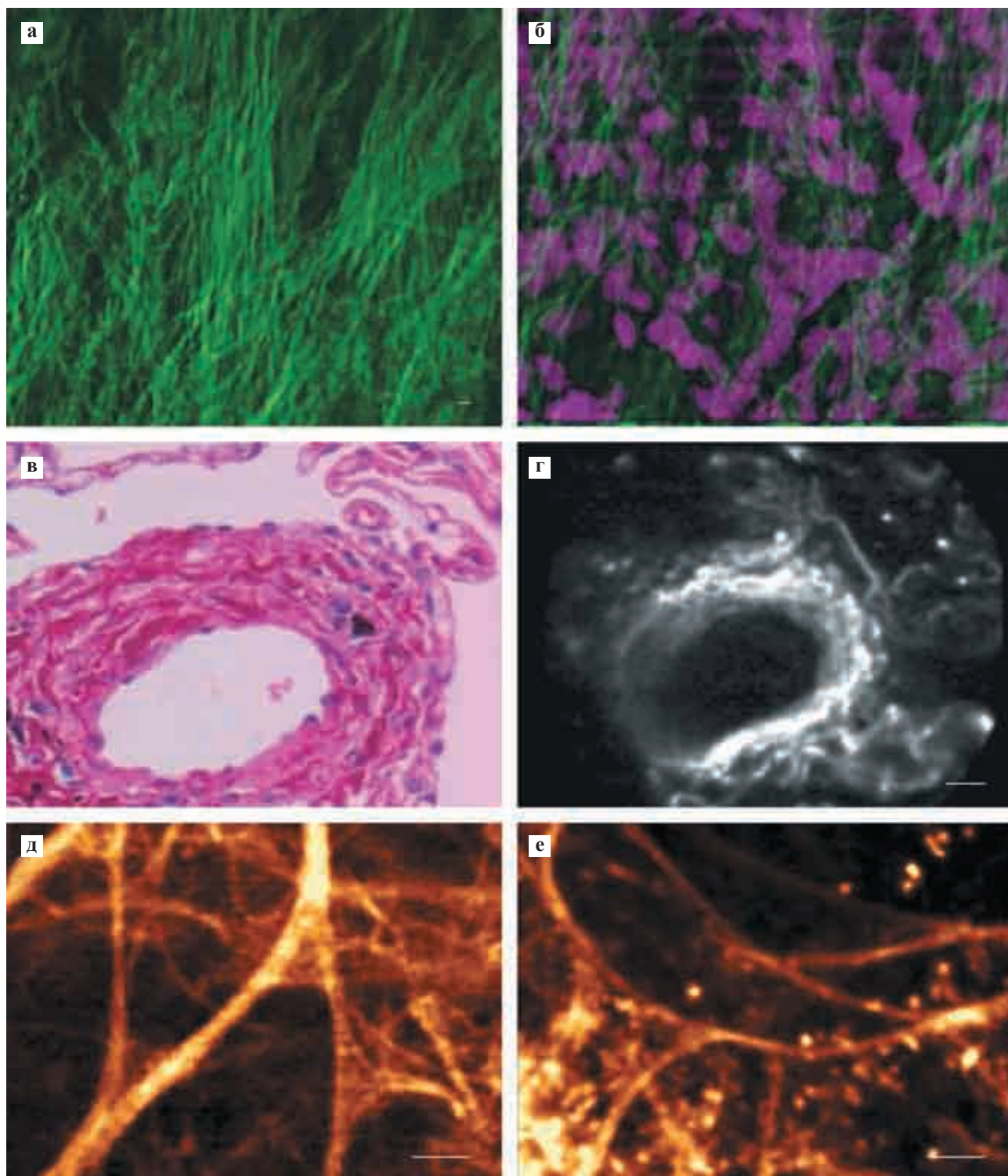


Рис. 3. Конфокальная микроскопия *ex vivo* биопсии бронхов и легких: а и б – визуализация тканей бронхов в нефиксированных биоптатах легких конфокальной флуоресценцией и отражением; а – аутофлуоресцентное изображение подслизистой оболочки примерно на 25–30 мкм ниже поверхности, длина волны подсветки 437 нм; б – отраженное свечение ядер клеток (красно-фиолетовое свечение) и наложение аутофлуоресцентного изображения (зеленое свечение); в и г – предальвеолярная бронхиола и прилегающие стенки альвеол, фиксированный срез легких; в – традиционная гистология; г – соответствующее изображение, полученное при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии (аутофлуоресценция, длина волны подсветки 488 нм); д и е – *ex vivo* изображение, полученное при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии (FCFM) среза свежей паренхимы легких (длина волны подсветки 488 нм); д – аутофлуоресценция эластических волокон на границе бронхиолы и альвеолярного устья; е – изображение, полученное после нанесения акрифлавина на срез легкого; в дополнение к свечению эластина альвеол флуоресцируют ядра пневмоцитов, окрашенные акрифлавином. Масштаб: а – 10 мкм; г–е – 50 мкм. а и б – предоставлено С. Макаули, Исследовательский центр рака Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; в и г – воспроизведено из [8]; д и е – L. Thiberville, Клиника Руанского университета, Руан, Франция

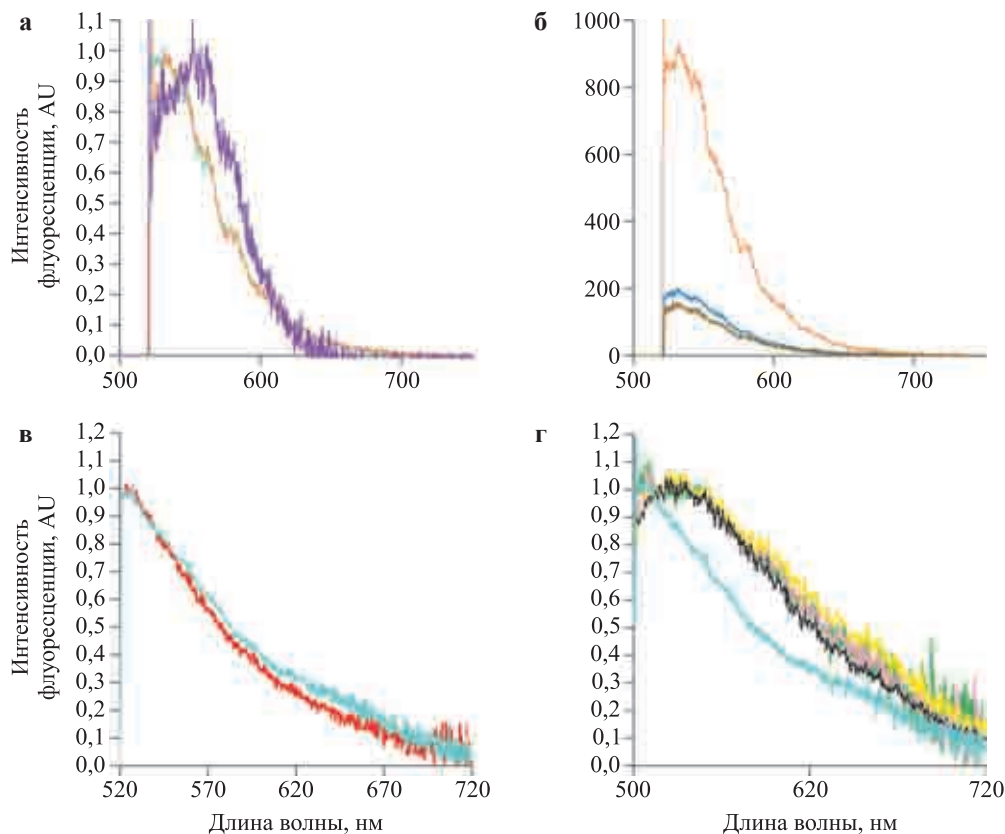


Рис. 4. Природа оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии (аутофлуоресценция, длина волны подсветки 488 нм) в проксимальных бронхах и альвеолах как курильщиков, так и некурящих, как было установлено спектрометрическими экспериментами *in vivo*: а – типичный нормализованный спектр аутофлуоресценции здоровой слизистой оболочки бронхов (оранжевый), порошкового эластина (бледно-голубой) и коллагена (фиолетовый) при возбуждении 488 нм; б – аутофлуоресцентный спектр здоровой слизистой оболочки бронхов (оранжевый), карциномы (темно-синий) и синдрома Мунье–Куна (коричневый) при возбуждении 488 нм. Аутофлуоресцентный спектр излучения альвеолярной системы: в – у некурящих (красный); г – здоровых курильщиков (зеленый, розовый, желтый), во время альвеоскопии *in vivo*; в и г – бледно-голубой: эластин порошковый; г – черный: выкуренная сигарета. AU: произвольные единицы (а и б – воспроизведено из [7], с разрешения издателя, в и г – [8])

отверстия (размером 100–200 мкм), соответствующие протокам бронхиальных желез. Техника исследований *in vivo* также делает возможной запись изображений с высоким разрешением малых дыхательных путей, таких как концевые бронхиолы, которые узнаваемы по наличию спирального отпечатка гладкой мускулатуры на внутренней части бронхиолы [7].

Применение систем визуализации с помощью оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии для исследования заболеваний проксимальных бронхов все еще находится в начальной стадии. Ранее были опубликованы результаты исследования стенки бронхов при их доброкачественном [7] и преинвазивном поражении [7, 18].

ОЦЕНКА *IN VIVO* СТЕНКИ БРОНХОВ

Полученные при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии изображе-

ния показывают, что микроструктура бронхиальной стенки при предраке значительно изменена [7]. При предраковом состоянии в большинстве случаев исчезают упругие волокнистые структуры базальной мембраны, а их дезорганизация имеет место примерно в одной трети наблюдений, что поддерживает гипотезу о ранней деградации компонентов базальной мембраны при преинвазивном поражении бронхов (рис. 6). Вопрос о том, связано ли раннее ремоделирование ретикулярной мембраны с конкретными результатами поражения, подлежит дополнительному изучению.

Однако, несмотря на то что это наблюдение пролило некоторый свет на происхождение дефекта аутофлуоресценции предраковых бронхиальных поражений, отсутствие в данном исследовании визуализации эпителиальных клеток не позволяет технике различать *in situ* различные степени прогрессирования предраковых бронхиальных поражений, таких как метаплазия / дисплазия / карцинома (см. раздел об оценке слоя бронхиальных

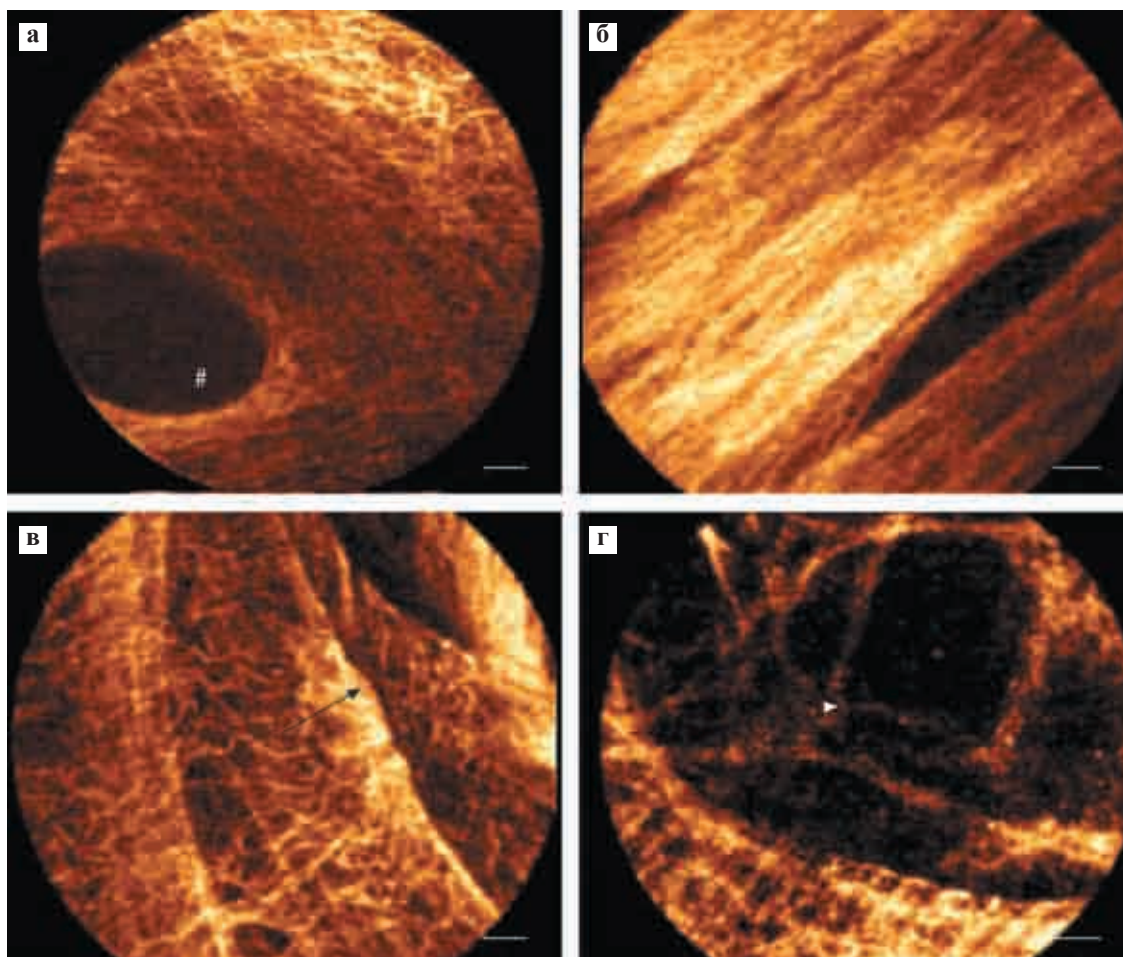


Рис. 5. Изображение *in vivo*, полученное при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии человеческих бронхов и бронхиол: а – проксимальный бронх, протока бронхиальной железы (#); б – главный бронх, упругая волокнистая структура, ориентированная вдоль продольной оси дыхательных путей; в – дистальная бронхиола, показывающая спиральный виток гладких мышц (стрелка); г – переходная бронхиола, показывающая начало альвеолы (конец стрелки). Масштаб: 50 мкм

эпителиальных клеток при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии и рис. 6).

Кроме изучения предраковых изменений бронхиальной стенки применение оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии может быть расширено на область доброкачественных бронхиальных заболеваний. В одном исследовании, при синдроме трахеомегалии, патологическом состоянии, связанном с дефектом упругого компонента бронхиальной стенки [7], наблюдалось полное исчезновение волокнистых соединительных структур бронхиальной стенки. В том же исследовании также отмечен значительный аспект FCFM в случае саркоидоза, соответствующий субэпителиальным гранулемам при отборе бронхиальных образцов. Хотя эти наблюдения все еще являются ограниченными, они показывают, что эндоскопическая оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия может быть использована для изучения ремоделирования базальной мембраны, например,

при хронических бронхите, астме и хронической обструктивной болезни легких.

ОЦЕНКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК БРОНХОВ ПРИ ПОМОЩИ ОПТОВОЛОКОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ

Для того чтобы успешно применять оптоволоконную флуоресцентную конфокальную микроскопию при исследовании предракового / ракового эпителия бронхов, необходимо дополнительно использовать нетоксичные экзогенные флуорофоры. Исследования *ex vivo* показали, что разрешающая способность системы не является ограничением для получения изображений ядер или клеток [7, 8]. Экзогенные флуорофоры, которые могут быть активированы при длине волны возбуждения 488 нм, такие как акрифлавин (предполагаемый мутагенный агент) или раствор флуоресцеина, который не окрашивает ядра [25], не одобрены для внутриброн-

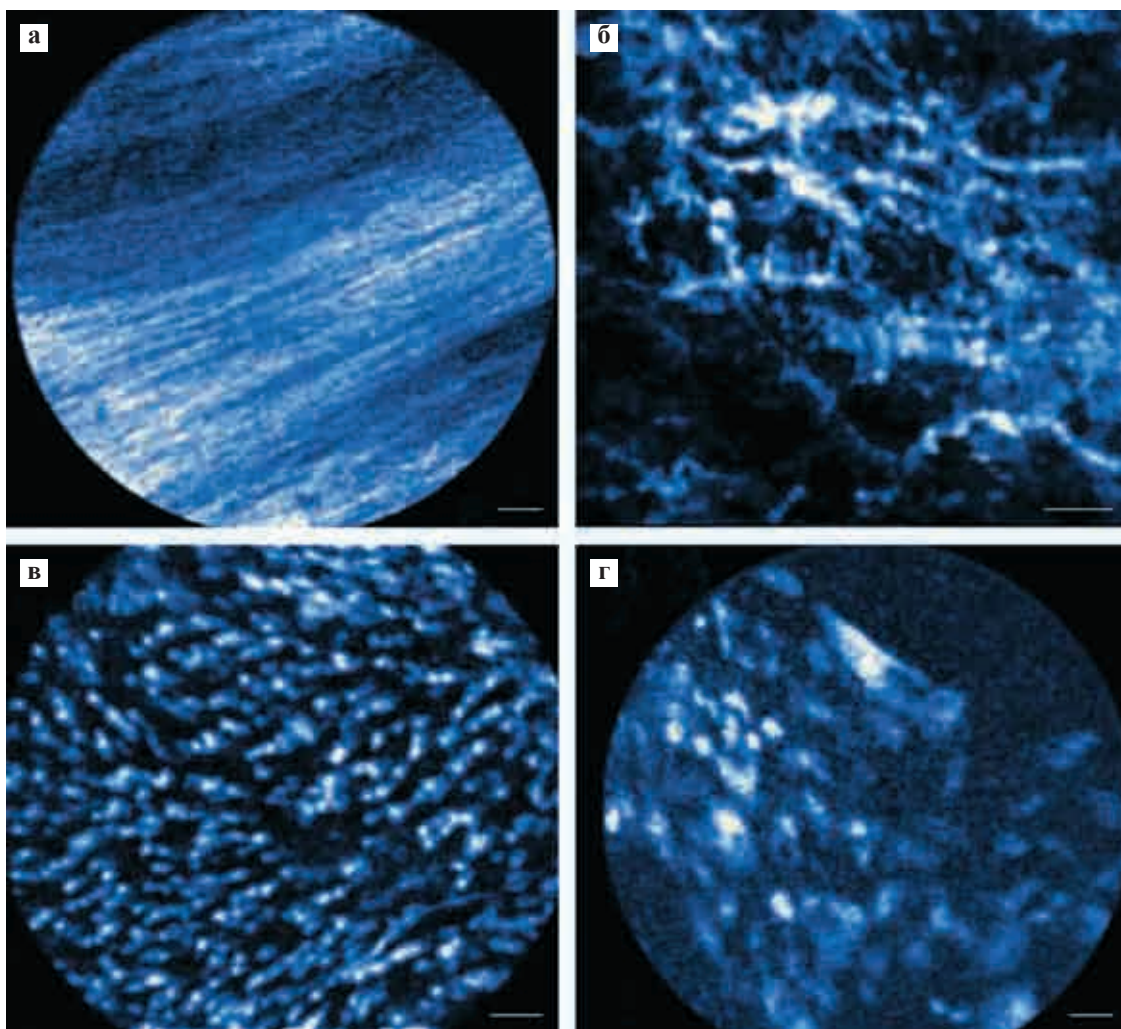


Рис. 6. Эпителиальные и субэпителиальные изображения, полученные при конфокальной микроэндоскопии нормальной ткани и предраковых поражений: а – нормальная упругая волокнистая структура в зоне базальной мембраны; б – дезорганизация волокнистой структуры зоны базальной мембраны в непосредственной близости от бронхиальной карциномы *in situ* (CIS); в – нормальный эпителий бронхов с регулярной структурой; г – CIS; а и б – изображения, полученные при длине волны возбуждения 488 нм без экзогенных флуорофоров (Cellvizio® 488) – в этих условиях обнаружению и визуализации поддается только эластин базальной мембраны; в и г получены при длине волны возбуждения 660 нм и с поверхностным использованием метиленового синего (0,1%), для того чтобы визуализировать эпителиальный слой (Cellvizio® 660). Все изображения были записаны *in vivo* при бронхоскопии, но с двумя разными блоками лазерного сканирования (Cellvizio® 488 и 660; Mauna Kea Technologies, Париж, Франция, Париж, Франция). Масштаб: а, в, г – 50 мкм; б – 40 мкм [7]

хиального использования. Недавно Лейн и соавт. [23] использовали прототип конфокального микроэндоскопа при длине волны возбуждения 488 нм и поверхностный физиологический рН крезильовый фиолетовый краситель для обеспечения контраста клеток бронхиального эпителия как *in vitro*, так и *in vivo*.

Метиленовый синий является нетоксичным агентом, который обычно используется при бронхоскопии для диагностики бронхоплевральных свищей. Он также используется в гастроэнтерологии для хромоэндоскопического обнаружения предраковых поражений [26–28], а также для микроскопических исследований *in vivo* желудочно-кишечного тракта и бронхов с использованием новой эндоскопиче-

ческой системы [29, 30]. Метиленовый синий является мощным флуорофором, который входит в ядра и обратимо связывается с ДНК, прежде чем будет поглощен лимфатической системой. Для того чтобы дать флуоресцентный сигнал, метиленовый синий должен быть возбужден при длине волны около 660 нм, и следовательно, доступен для прижизненной визуализации с применением оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии, в которой используется эта длина волны возбуждения.

Предварительные исследования показали, что применение устройства Cellvizio® 660 и поверхностное нанесение метиленового синего позволяет визуализировать эпителиальный слой главных бронхов (рис. 6) [18]. Дальнейшие исследования с помощью

этой техники могут сделать возможной дифференциацию *in vivo* нормальных тканей, предраковых и злокачественных изменений на микроскопическом уровне. Если эта стратегия станет успешной, то оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия может стать очень мощным средством для диагностики *in vivo* ранних злокачественных и предраковых состояний бронхиального дерева, позволяя анализировать как эпителиальные, так и субэпителиальные слои во время одной и той же процедуры.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДИСТАЛЬНОЙ И ПЕРЕХОДНОЙ ЧАСТИ БРОНХОВ

При продвижении в сторону более дистальных отделов бронхиального дерева небольшие нехрящевые бронхиолы легко узнаваемы из-за спирального расположения гладкомышечных клеток в стенке бронхов (рис. 5). Тем не менее ортогональное ветвление и малый диаметр конечных и респираторных бронхиол у человека, сравнимый с размером зонда, подразумевает, что продвижение зонда к ацинусу обычно обходит переходные бронхиолы дыхательных путей. Хотя и можно случайно наблюдать FCFM-изображения альвеолярных зачатков в дыхательных бронхиолах (рис. 5) [8], проведение исследования дистальных мембран и дыхательных бронхиол при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии представляется затруднительным, если только в будущем не станут клинически доступными более тонкие зонды, в настоящее время используемые для экспериментальной визуализации на животных [13].

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АЦИНУСА И ПЕРИФЕРИЙНОЙ СТРУКТУРЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПОМОЩИ ОПТОВОЛОКОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ

Более ранние работы показали, что содержание эластина достигает 50% в волокнах периферической соединительной ткани легких [31]. После первых работ на проксимальных бронхах оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия быстро была применена для визуализации также и структур дистальной части легкого [8]. В ацинусе эластин присутствует в стенке альвеол и в их воротах, а также в наружной оболочке межальвеолярных микрососудов [32, 33] (рис. 3 и 7).

Для микровизуализации дистальных отделов легких полезным оказывается использование небольшого бронхоскопа с рабочим каналом диаметром 2 мм, что позволяет более эффективно ориенти-

ровать зонд в областях, представляющих интерес. Затем мини-зонд FCFM осторожно продвигается в дистальные бронхиолы до тех пор, пока не появится изображение альвеол. Во время проведения процедуры с визуализацией в режиме реального времени можно последовательно изучить несколько ацинарных областей, выбирая различные бронхиолы. После того как будут достигнуты альвеолы, зонд следует слегка отвести, пока не будет потерян контакт, чтобы убедиться, что эффект от сжатия альвеол зондом является минимальным.

Опыт получения FCFM-изображений альвеол *in vivo* показал, что методика очень хорошо переносится под местной анестезией, при спонтанном дыхании объекта, находящегося в сознании. Из-за отсутствия болевых рецепторов в бронхиальном дереве до субплеврального уровня проникновение мини-зонда в легочную долю через просвет бронхиолы происходит безболезненно [8]. Кроме того, ацинарная визуализация не связана со значительным кровотечением, в противоположность тому, что обычно наблюдается при трансбронхиальном отборе проб при биопсии. Это объясняется низким давлением в альвеолярных капиллярах, которое может быть изменено в процессе продвижения зонда, а также гладкой конструкцией наконечника зонда, который может смещать межальвеолярные микрососуды без их повреждения. Наш опыт обследования более чем 150 пациентов и здоровых добровольцев показал, что плевральные осложнения отсутствуют, несмотря на получение многочисленных оптических «срезов» легкого во время эндоскопии при спонтанном дыхании пациентов, находящихся в сознании.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АЦИНАРНОЙ ТКАНИ НЕКУРЯЩИХ ОБЪЕКТОВ, ВЫПОЛНЕННАЯ ПРИ ПОМОЩИ ОПТОВОЛОКОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ

Ацинарные изображения легко получить продвижением зонда на несколько сантиметров вперед после того, как эндоскоп будет зафиксирован в субсегментарном бронхе. В связи с соответствием размеров наконечника зонда и дистальных бронхов попадание в альвеолярное пространство происходит путем проникновения через дистальные бронхиолы.

У некурящих оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия воспроизводит в основном изображения эластичных волокон, которые окружают альвеолярные полости, укрепляют виртуальную стенку альвеолярных протоков и окружающие межальвеолярные микрососуды (рис. 7).

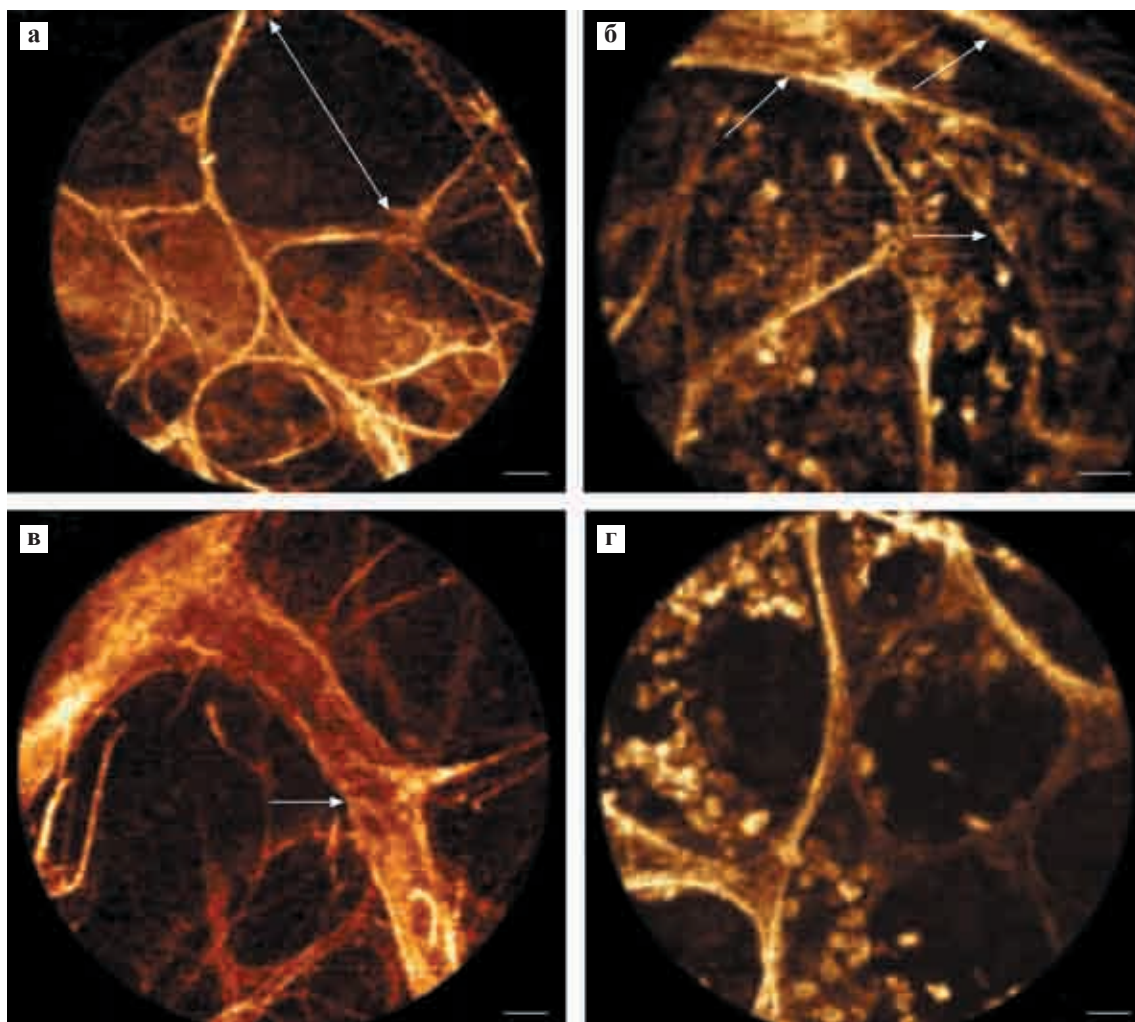


Рис. 7. Изображения *in vivo*, полученные при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии во время альвеоскопии, подсветка 488 нм; а и в – некурящий пациент. Структура эластина: а – альвеолярного устья (диаметром 267,7 мкм – двойная стрелка); б – надальвеолярных капилляров (стрелка). б и г – FCFM-изображения альвеол курильщика, показаны альвеолярные стенки, края альвеолярных протоков (стрелки) и альвеолярных макрофагов. Масштаб: 50 мкм

При исследовании *in vivo* внешний вид этих дистальных упругих структур может меняться в зависимости от угла проникновения зонда в альвеолярный отдел. Обычно может быть получен прямой вид вниз по оси канала или косая проекция, в которых легко узнаваемыми являются «спиральная» или «петлеобразная» форма упругой структуры канала (рис. 7) [8].

Воспроизводимость этого способа была продемонстрирована на серии здоровых добровольцев, у которых размеры альвеолярного отверстия, измеренные на изображениях, полученных *in vivo*, показали нормальное распределение относительно среднего значения (около 275 мкм), что близко к тому, что наблюдается при использовании сложных стереологических методов исследования *in vitro* [32, 33], при толщине эластичных волокон, составляющей $10 \pm 2,7$ мкм (табл. и рис. 8) [8]. В опубликованной серии альвеолярные устья меньшего размера

наблюдались в правой верхней доле и паракардиальном сегменте, что предположительно связано с нижней вентиляцией этих сегментов в положении лежа на спине [8]. Эта методика также позволяет проводить точные измерения надальвеолярных лобулярных микрососудов. Интересно, что у различных субъектов наблюдаются значительные отклонения в интенсивности сигнала флуоресценции, при этом у лиц преклонного возраста присутствует самый сильный сигнал, что указывает на структурные изменения перекрестных связей эластина легких по мере старения.

АЦИНАРНАЯ И АЛЬВЕОЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДЛЯ АКТИВНЫХ КУРИЛЬЩИКОВ

Флуоресцентное изображение альвеол у активных курильщиков резко отличается от изображе-

Таблица

Альвеолярная эндоскопия *in vivo* курящих и некурящих здоровых добровольцев

	Курильщики	Некурящие	Все
Субъекты	17	24	41
Возраст, лет	37 ± 16	46 ± 13	42 ± 15 (диапазон 21–62)
Продолжительность альвеолярной процедуры, мин	14 ± 6	10 ± 3	11 ± 5
Диаметр альвеолярного устья, мкм	274 ± 52	283 ± 54	278 ± 53
Измерения	149	125	274
Толщина упругого волокна, мкм	9,70 ± 3,0	10,38 ± 2,34	10,05 ± 2,71
Измерения	445	464	909
Диаметр микрососуда, мкм	95 ± 47	89 ± 56	90 ± 50
Измерения	79	171	250
Субъекты с альвеолярными флуоресцентными макрофагами	16 [#]	1 [#]	17
Альвеолы с флуоресцентными макрофагами / общее количество обследованных альвеол	77/85 [#]	1/107 [#]	78/192

Примечание. Данные представлены как n или среднее ± среднеквадратическое отклонение, за исключением значений диаметров микрососудов, которые представлены как среднее значение выборки ± межквартильный размах. [#] – p < 0,0001, тестовый критерий хи-квадрат [8].

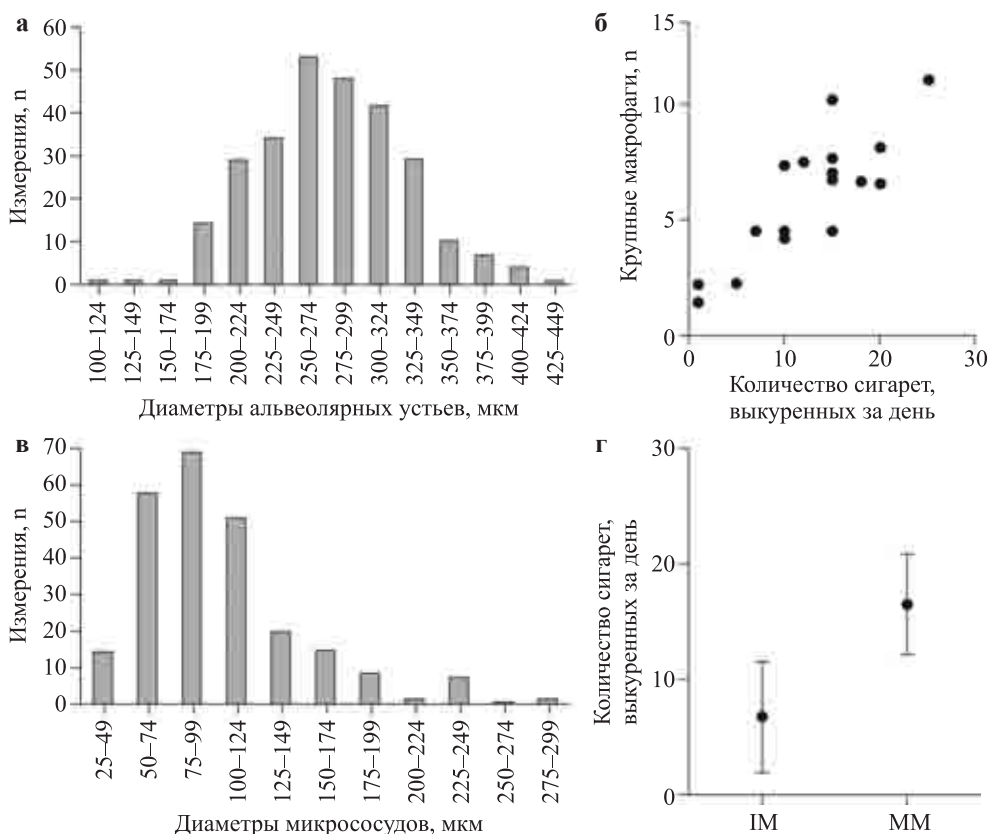


Рис. 8. Внутриацинарная морфометрическая и клеточная оценка в условиях *in vivo*, выполненная с применением оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии: а и в – распределение альвеолярных устьев и диаметров надальвеолярных капилляров в серии здоровых добровольцев, исследованных методом альвеоскопии; б и г – оценка в условиях *in vivo* величины альвеолярного макрофага и его мобильности в соответствии с воздействием табака; б – крупные макрофаги имели размер >30 мкм; г = 0,77; p < 0,0002; г – IM: неподвижный макрофаг; MM: мобильный макрофаг; p < 0,0001 [8]

ний, полученных у некурящих (рис. 7). Альвеолярные полости курильщиков, как правило, заполнены клетками с высокой флуоресцентностью, которые соответствуют альвеолярным флуоресцентным макрофагам, присутствие которых является весьма

специфичным для активного курения. При использовании FCFM могут быть оценены морфологические маркеры активации альвеолярных макрофагов, такие как их величина, количество и подвижность, которые, как показано, в значительной степени со-

ответствуют количеству выкуриваемых за день сигарет (рис. 8) [8].

Интенсивность альвеолярной аутофлуоресценции у активных курильщиков проявляется в более значительной степени по сравнению с некурящими и зависит от интенсивности свечения макрофагов в альвеолах. Для активных курильщиков в условиях *in situ* были выполнены микроспектрометрические измерения альвеол, которые показали, что основной вклад флуорофора в альвеолярный сигнал FCFM соответствует табачной смоле (рис. 4) [8, 21]. В связи с этим у курильщиков часто могут быть получены особо контрастные изображения альвеол (рис. 7).

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ ОПТОВОЛОКОННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ ПРИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ЛЕГКОГО

Процедура бронхоальвеолоскопии является первым методом, который позволил получать микроструктурные изображения лобулярной и альвеолярной структуры легких живого человека в режиме реального времени и с высоким разрешением. Таким образом, данная техника, как представляется, имеет большой потенциал для минимально инвазивных исследований дистальной части легкого в условиях *in vivo*. Для визуализации дистальных частей легкого данная технология может также использоваться в сочетании с современными методами локализации дистальной структуры и отбора проб, например, с электромагнитной навигацией или радиальным ультразвуковым эндобронхиальным исследованием на основе применения мини-зондов. Потенциально клиническое применение оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии может служить для оценки периферических диффузных заболеваний легкого и диагностики *in vivo* периферических узелков в легких [17]. Типичные изменения упругих структур при идиопатическом легочном фиброзе и клеточные изображения периферической аденокарциномы показаны на рис. 9.

В то время как предварительные результаты FCFM в обоих этих направлениях выглядят очень обнадеживающими, следует также подчеркнуть потенциальные трудности использования этого метода. Такие трудности связаны в основном с интерпретацией FCFM-изображений и стандартизацией альвеолярной визуализации.

Измененные изображения ацинарных упругих структур, полученные при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии

(FCFM), могут иметь место и в нормальном легком человека, что объясняется сжатием и изменением хрупкой ацинарной структуры при продвижении зонда. Это связано с режимом проникновения зонда в ацинус, что предполагает нарушение бронхиол и альвеолярных стенок, после чего сжатие влияет на более устойчивые структуры протоков. Минимальное искажение изображения наблюдается в тех случаях, когда зонд применяется по оси канала, в результате чего происходит более подробная визуализация задних планов, чем теоретически обеспечивается глубина фокуса системы в 50 мкм [13]. Этот эффект сжатия может трудно контролироваться в условиях *in vivo*. В наших силах получать более воспроизводимые результаты, осторожно отводя зонд назад, как только будет получено альвеолярное изображение, и выполняя анализ изображений до потери последнего контакта. Таким образом, будущие исследования должны включать в себя стандартизацию методов эндоскопического исследования.

С другой стороны, FCFM регистрирует исключительно тот сигнал, который поступает от флуоресцентных структур в ответ на возбуждение волнами соответствующей длины. В связи с этим в режиме собственной аутофлуоресценции (т. е. без использования экзогенных флуорофоров) в условиях *in vivo* у некурящих оптоволоконная флуоресцентная конфокальная микроскопия обеспечивает визуализацию только эластина периферической и осевой соединительной ткани. Данные литературы указывают, что такая информация может быть полезна только для исследования некоторых заболеваний периферических отделов легких [34–36]. Однако, поскольку конфокальная флуоресцентная микроскопия дистальной части легкого, вероятно, будет сильно отличаться от соответствующей гистопатологии, симптоматика при визуализации структуры эластина легкого, выполненной при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии, должна будет характеризоваться в условиях патологии. В связи с этим, прежде чем будет дана оценка месту оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии при стандартном обследовании периферических отделов легких, обязательно должны быть проведены сравнительные исследования конфокальной альвеолярной визуализации в условиях *in vivo* для пациентов с болезнями периферических отделов легких и здоровых добровольцев.

До сих пор в конфокальной микроэндоскопии дыхательных путей для визуализации в условиях *in vivo* клеточной и интерстициальной ткани дыхательных путей и паренхимы дистальных отделов легких использовали только эндогенную аутофлуоресценцию или простые контрастные флуорохромы. В будущем, используя контрастные

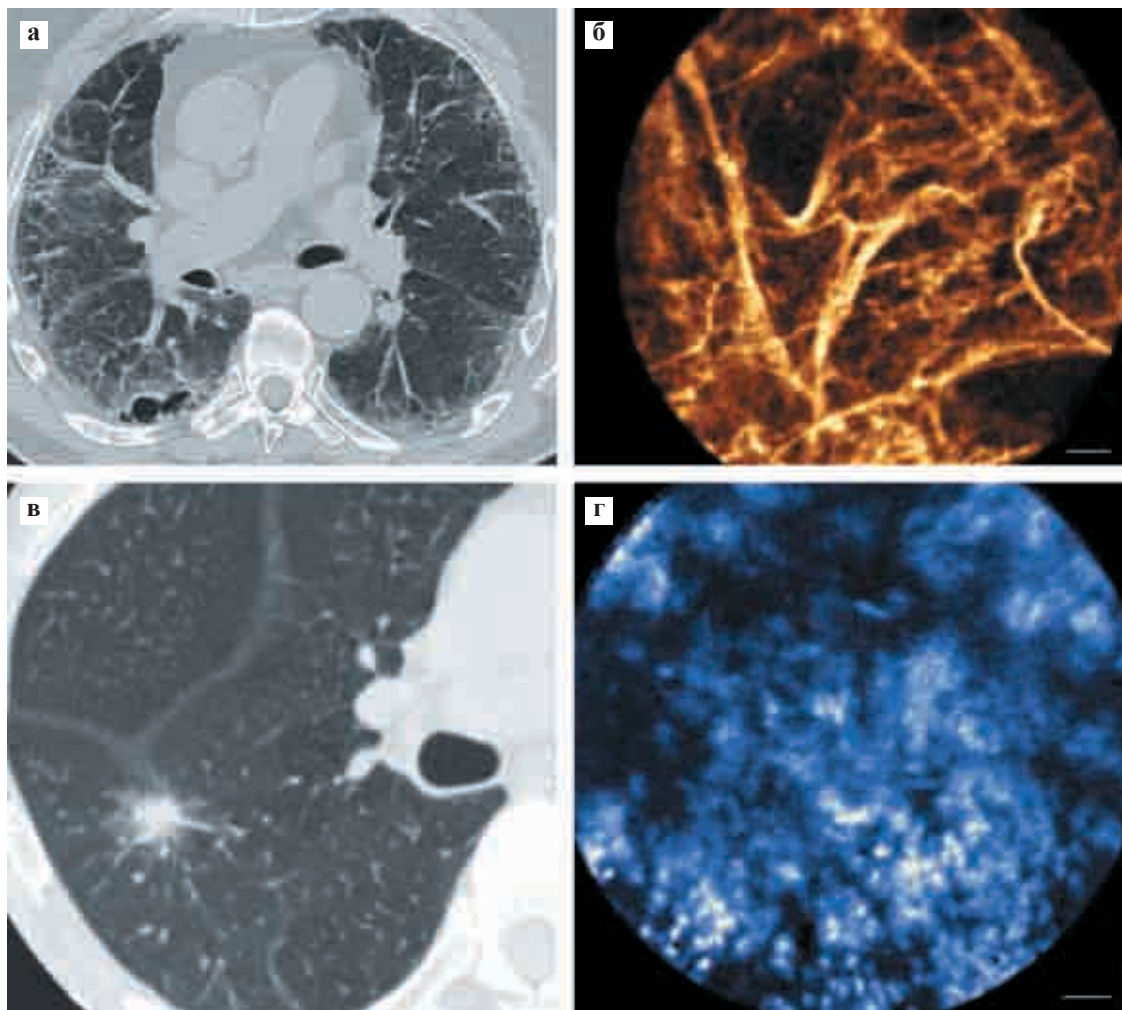


Рис. 9. Визуализация при помощи оптоволоконной флуоресцентной конфокальной микроскопии периферического легкого: а и б – идиопатический легочный фиброз; в и г – узелок периферийного легкого: аденокарцинома; а и в – компьютерная томография грудного отдела; б – дистальная FCFM-визуализация язычка (LB5a) (автофлуоресценция FCFM при длине волны возбуждения 488 нм). г – FCFM визуализация периферических узелков представленных в (в). Конфокальный мини-зонд был введен в узелок через внешнюю оболочку с использованием радиального эндобронхиального ультразвукового исследования перед отбором образца (поверхностный метиленовый синий и FCFM при длине волны возбуждения 660 нм). Масштаб: 50 мкм

молекулярные соединения, можно будет расширить применение данного метода на область молекулярной визуализации в условиях *in vivo*. Недавно были опубликованы результаты экспериментальных исследований, использовавших эту стратегию. В этих работах приведены изображения, полученные при конфокальной микроскопии с молекулярными зондами для диагностики предракового состояния ротовой полости в условиях *ex vivo* [37] и дисплазии толстой кишки в условиях *in vivo* [38]. Совместно с FCFM молекулярная визуализация в будущем может обеспечить раннюю диагностику и оценку результатов терапии при многих заболеваниях легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kiesslich R., Goetz M., Neurath M.F. Virtual histology // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22: 883–897.

2. Guillaud M., Richards-Kortum R., Follen M. Paradigm shift: a new breed of pathologist // Gynecol. Oncol. 2007; 107: Suppl. 1, S46–S49.

3. Goetz M., Kiesslich R. Confocal endomicroscopy: in vivo diagnosis of neoplastic lesions of the gastrointestinal tract // Anticancer Res. 2008; 28: 353–360.

4. Goetz M., Kiesslich R., Dienes H.P., Drebber U., Murr E., Hoffman A., Kanzler S., Galle P.R., Delaney P., Neurath M.F. In vivo confocal laser endomicroscopy of the human liver: a novel method for assessing liver microarchitecture in real time // Endoscopy. 2008; 40: 554–562.

5. Kiesslich R., Goetz M., Neurath M.F. Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases // Gastrointest. Endosc. Clin. N Am. 2008; 18: 451–466.

6. Meining A. Confocal endomicroscopy // Gastrointest. Endosc. Clin. N Am. 2009; 19: 629–635.

7. Thiberville L., Moreno-Swiric S., Vercauteren T., Peltier E., Cavé C., Bour Heckly G. In vivo imaging of the

- bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.
8. *Thiberville L., Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swiric S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G.* Human *in vivo* fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy // *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 974–985.
 9. *St Croix C.M., Leelavanichkul K., Watkins S.C.* Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2006; 58: 834–840.
 10. *MacAulay C., Lane P., Richards-Kortum R.* *In vivo* pathology: microendoscopy as a new endoscopic imaging modality // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2004; 14: 595–620.
 11. *Boyette L.B., Reardon M.A., Mirelman A.J., Kirkley T.D., Lysiak J.J., Tuttle J.B., Steers W.D.* Fiberoptic imaging of cavernous nerves *in vivo* // *J. Urol.* 2007; 178: 2694–2700.
 12. *Laemmel E., Genet M., Le Goualher G., Perchant A., Le Gargasson J.F., Vicaud E.* Fibered confocal fluorescence microscopy (CellviZio) facilitates extended imaging in the field of microcirculation. A comparison with intravital microscopy // *J. Vasc. Res.* 2004; 41: 400–411.
 13. *Vincent P., Maskos U., Charvet I., Bourgeois L., Stoppani L., Leresche N., Changeux J.P., Lambert R., Meda P., Paupardin-Tritsch D.* Live imaging of neural structure and function by fibered fluorescence microscopy // *EMBO Rep.* 2006; 7: 1154–1161.
 14. *Hoffman A., Goetz M., Vieth M., Galle P.R., Neurath M.F., Kiesslich R.* Confocal laser endomicroscopy: technical status and current indications // *Endoscopy.* 2006; 38: 1275–1283.
 15. *Kiesslich R., Goetz M., Vieth M., Galle P.R., Neurath M.F.* Confocal laser endomicroscopy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2005; 15: 715–731.
 16. *Peng Q., Brown S.B., Moan J., Nesland J.M., Wainwright M., Griffiths J., Dixon B., Cruse-Sawyer J., Vernon D.* Biodistribution of a methylene blue derivative in tumor and normal tissues of rats // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1993; 20: 63–71.
 17. *Thiberville L., Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swiric S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G.* *In vivo* confocal endomicroscopy of peripheral lung nodules using 488 nm / 660 nm induced fluorescence and topical methylene blue // *Eur. Respir. J.* 2008; 32: Suppl. 52, 263s.
 18. *Thiberville L., Salaün M., Moreno-Swiric S.* *In vivo* endoscopic microimaging of the bronchial epithelial layer using 660 nm fibered confocal fluorescence microscopy and topical methylene blue // *Eur. Respir. J.* 2007; 30: Suppl. 51, 712s.
 19. *Gabrecht T., Andrejevic-Blant S., Wagnieres G.* Blue-violet excited autofluorescence spectroscopy and imaging of normal and cancerous human bronchial tissue after formalin fixation // *Photochem. Photobiol.* 2007; 83: 450–458.
 20. *Richards-Kortum R., Sevick-Muraca E.* Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis // *Annu Rev. Phys. Chem.* 1996; 47: 555–606.
 21. *Bourg-Heckly G., Thiberville L., Vever-Bizet C.* *In vivo* endoscopic autofluorescence microspectro-imaging of bronchi and alveoli // *Proc SPIE.* 2008; 6851.
 22. *Qu J., MacAulay C., Lam S.* Laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy: tissue optics, Monte Carlo modeling and *in vivo* measurements // *Opt. Eng.* 1995; 34: 3334–3343.
 23. *Lane P.M., Lam S., McWilliams A., Leriche J.C., Anderson M.W., Macaulay C.E.* Confocal uorescence microendoscopy of bronchial epithelium // *J. Biomed. Opt.* 2009; 14: 024008.
 24. *Jean F., Bourg-Heckly G., Viellerobe B.* Fibered confocal spectroscopy and multicolor imaging system for *in vivo* fluorescence analysis // *Opt. Express.* 2007; 15: 4008–4017.
 25. *Becker V., von Delius S., Bajbouj M., Karagianni A., Schmid R.M., Meining A.* Intravenous application of fluorescein for confocal laser scanning microscopy: evaluation of contrast dynamics and image quality with increasing injection-to-imaging time // *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 319–323.
 26. *Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M., Koehler H.H., Stolte M., Kanzler S., Nafe B., Jung M., Galle P.R., Neurath M.F.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2003; 124: 880–888.
 27. *Taghavi S.A., Membari M.E., Eshraghian A., Dehghani S.M., Hamidpour L., Khademalhosseini F.* Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions // *Can. J. Gastroenterol.* 2009; 23: 105–108.
 28. *Marion J.F., Waye J.D., Present D.H., Israel Y., Bodian C., Harpaz N., Chapman M., Itzkowitz S., Steinlauf A.F., Abreu M.T., Ullman T.A., Aisenberg J., Mayer L.* Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2342–2349.
 29. *Inoue H., Kazawa T., Sato Y., Satodate H., Sasajima K., Kudo S.E., Shiokawa A.* *In vivo* observation of living cancer cells in the esophagus, stomach, and colon using catheter-type contact endoscope, “Endo-Cytoscopy system” // *Gastrointest. Endosc. Clin. N Am.* 2004; 14: 589–594.
 30. *Shibuya K., Fujiwara T., Yasufuku K., Alaa M., Chiyo M., Nakajima T., Hoshino H., Hiroshima K., Nakatani Y., Yoshino I.* Endo-cytoscopy system is a novel endoscopic technology to visualize microscopic imaging of the tracheobronchial tree // *Eur. Respir. J.* 2008; 32: Suppl. 52, 263s.
 31. *Mercer R.R., Crapo J.D.* Spatial distribution of collagen and elastin fibers in the lungs // *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 756–765.
 32. *Weibel E.R., Sapoval B., Filoche M.* Design of peripheral airways for efficient gas exchange // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 148: 3–21.
 33. *Weibel E.R., Hsia C.C., Ochs M.* How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry // *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 459–467.

34. Black P.N., Ching P.S., Beaumont B., Ranasinghe S., Taylor G., Merrilees M.J. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 998–1004.
35. Honda T., Ota H., Arai K., Hayama M., Fujimoto K., Yamazaki Y., Haniuda M. Three-dimensional analysis of alveolar structure in usual interstitial pneumonia // *Virchows Arch.* 2002; 441: 47–52.
36. Honda T., Ota H., Sano K. *et al.* Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis // *Lung Cancer.* 2002; 36: 283–288.
37. Hsu E.R., Gillenwater A.M., Hasan M.Q., Williams M.D., El-Naggar A.K., Richards-Kortum R.R. Real-time detection of epidermal growth factor receptor expression in fresh oral cavity biopsies using a molecular-specific contrast agent // *Int. J. Cancer.* 2006; 118: 3062–3071.
38. Hsiung P.L., Hardy J., Friedland S., Soetikno R., Du C.B., Wu A.P., Sahbaie P., Crawford J.M., Lowe A.W., Contag C.H., Wang T.D. Detection of colonic dysplasia *in vivo* using a targeted heptapeptide and confocal microendoscopy // *Nat. Med.* 2008; 14: 454–458.

ТЯЖЕЛАЯ ИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Сушков А.И.¹, Малиновская Ю.О.¹, Милосердов И.А.¹, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}

¹ Отделение трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк)

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

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

В статье представлен клинический случай успешного излечения тяжелой иммунной гемолитической анемии у пациента после трансплантации печени. Причиной развития осложнения явился так называемый синдром лимфоцитов-пассажира (разновидность реакции «трансплантат против хозяина»). Проведение двух сеансов плазмафереза и внутривенное введение человеческого иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг в сочетании с усилением поддерживающей иммуносупрессии кратким курсом перорального приема метилпреднизолона в суммарной дозе 150 мг в течение 12 дней оказались эффективными. Пациент выписан из клиники через 34 дня после трансплантации в удовлетворительном состоянии со стабильным уровнем гемоглобина.

Ключевые слова: трансплантация печени, анемия, реакция «трансплантат против хозяина».

SEVERE IMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Sushkov A.I.¹, Malinovskaya Y.O.¹, Miloserdov I.A.¹, Moysyuk Y.G.^{1, 2}

¹ Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

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

Clinical case of successful treatment of severe immune hemolytic anemia after liver transplantation is represented in this article. The cause of complication was so-called passenger lymphocyte syndrome (a type of graft-versus-host disease). Two plasmapheresis sessions and Ig (0.5 g/kg) in combination with increased maintenance immunosuppression with a short course of oral methylprednisolone in a total dose of 150 mg during 12 days were effective. The patient was discharged from hospital 34 days after transplantation in a satisfactory condition with a stable hemoglobin level.

Key words: liver transplantation, anemia, graft-versus-host disease.

Анемия довольно часто сопровождает хронические заболевания печени различной этиологии [1]. Даже после успешной трансплантации значимая анемия наблюдается у 1 – 53% реципиентов печени [2–4]. Снижение гемоглобина в раннем посттрансплантационном периоде, как правило, связано с интраоперационной кровопотерей, повреждением функции почек, инфекциями, нежелательным действием медикаментов. Развитие гемолитической анемии, обусловленной иммунными факторами, встречается не более чем в 1% наблюдений. Подавляющее число таких случаев отмечено при трансплантации органа от донора, совместимого,

но не идентичного по группе крови [5]. Так называемый синдром лимфоцитов-пассажира (СЛП) (Passenger Lymphocyte Syndrome) – разновидность реакции «трансплантат против хозяина» – развивается в результате продукции антител против антигенов эритроцитов реципиента В-лимфоцитами донора [6]. К клинико-лабораторным проявлениям данного синдрома, который обычно манифестирует спустя 2–3 недели после трансплантации, помимо анемии, относят повышение уровня лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина, лихорадку, диарею, в большинстве случаев антитела направлены против антигенов системы АВО или Rh [7–10].

Считается, что выраженность проявлений СЛП определяет масса лимфоидной ткани донора, которая неизбежно попадает в организм реципиента с пересаживаемым органом. Данное состояние сопряжено со значительным риском смерти – летальность составляет около 80% [6]. Чаще синдром развивается у реципиентов сердца и легких и гораздо реже у пациентов с пересаженной печенью или почкой. Столкнувшись с подобной проблемой, в доступной отечественной литературе мы не нашли информации с описанием клинических наблюдений. Не существует четкого алгоритма диагностики и терапии данного состояния.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 32 года, группа крови АВ (IV), резус-фактор – положительный, считает себя больным с 2000 г., когда впервые при амбулаторном обследовании были выявлены антитела к HCV, HCV RNA 7×10^3 копий/мл, генотип 1b. Проводилась комбинированная противовирусная терапия (пегилированный интерферон и рибавирин), достигнут поздний вирусологический ответ, однако через год после окончания лечения отмечен рецидив. В 2011 г. впервые отметил ухудшение состояния: появление желтухи, отеков ног, увеличение живота в объеме. Установлен диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С, класс С по Child-Pugh (10 баллов) с синдромом портальной гипертензии (расширение воротной, селезеночной вен, спленомегалия, ВРВП I–II степени) и печеночноклеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипотромбинемия). В сентябре 2012 г. поставлен в лист ожидания трансплантации печени. Заболевание продолжало неуклонно прогрессировать с нарастанием желтухи (максимальный уровень общего билирубина составил 588 мкмоль/л), учащением эпизодов декомпенсации асцита. Неоднократно госпитализировался для проведения симптоматического лечения. В январе 2013 г. состоялось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, остановленное с помощью зонда Блэкмора, выполнено лигирование ВРВП. С целью коррекции постге-

моррагической анемии проведено переливание 3 доз одногруппной эритроцитарной массы без осложнений. Учитывая быстрое ухудшение состояния, прогрессирование заболевания, эпизод кровотечения из ВРВП, высокий уровень MELD (27 баллов).

7 февраля 2013 г. больному была выполнена ортотопическая трансплантация печени. Донор – мужчина 46 лет, группа крови А (II), резус-фактор – положительный, с диагнозом «ЧМТ, смерть мозга». Несмотря на расширенные критерии (высокие дозы вазопрессоров в течение двух суток, стеатоз печени 30% по данным патоморфологического исследования), решено провести изъятие и трансплантацию печени. Перед началом операции концентрация гемоглобина крови реципиента составила 112 г/л. Интраоперационно проведена трансфузия 1 дозы эритроцитарной массы. Индукционная иммуносупрессивная терапия включала в себя 500 мг метилпреднизолона во время операции, базиликсимаб 20 мг во время трансплантации и на 4-е сутки после, поддерживающая иммуносупрессия – такролимус 0,03 мг/кг. Наблюдалось умеренное реперфузионное повреждение печеночного трансплантата с максимальным уровнем трансаминаз 1000 ед./л, общего билирубина 134 мкмоль/л. На вторые и третьи сутки в связи с анемией (Hb 63 г/л) проведена трансфузия двух доз одногруппной эритроцитарной массы, без осложнений. Ранний послеоперационный период осложнился острым повреждением почек с азотемией (креатинин 265 мкмоль/л, мочевины 28 ммоль/л, RIFLE-F, СКФ по MDRD 28 мл/мин), олигурией, разрешившимся самостоятельно к 14-м суткам. Учитывая почечную недостаточность, к терапии добавлены препараты эритропоэтина, железа. Кроме того, отмечалась лихорадка, максимально 38,7 °С.

На 8-е сутки после трансплантации отмечено снижение концентрации гемоглобина до 61 г/л при отсутствии признаков кровотечения. Продолжалась терапия препаратами эритропоэтина в дозе от 6000 до 14 000 ед./нед. На 11-е сутки на фоне снижения гемоглобина до 54 г/л, повышения концентрации такролимуса до 14,2 нг/мл появилась

Мойсюк Ян Геннадиевич – д. м. н., проф., зав. отделом клинической трансплантологии и отделением пересадки почки и печени ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. Сушков Александр Игоревич – младший научный сотрудник того же отделения. Малиновская Юлия Олеговна – врач-терапевт того же отделения. Милосердов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник того же отделения.

Для корреспонденции: Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 916 177 89 24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

Moysyuk Yan Gennadievich – doc. of med. sci., prof., head of the Clinical Transplantology Department and Liver and Kidney Transplantation Unit Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Sushkov Alexander Igorevich* – Junior Research Fellow, Department of Clinical Transplantation at the same center. *Malinovskaya Yuliya Olegovna* – physician, Department of Clinical Transplantation at the same center. *Miloserdov Igor Alexandrovich* – cand. of med. sci., Senior Research Fellow, Department of Clinical Transplantation at the same center.

For correspondence: Sushkov Alexander Igorevich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: +7 916 177 89 24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com.

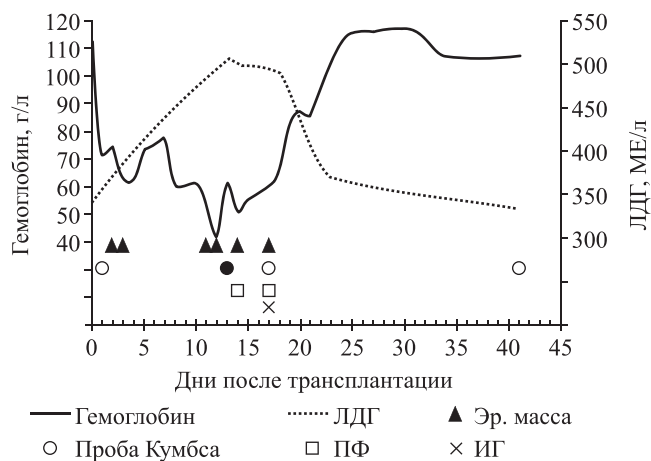


Рис. Динамика уровня гемоглобина и лактатдегидрогеназы в посттрансплантационном периоде. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПФ – сеанс плазмафереза; ИГ – введение сывороточного человеческого иммуноглобулина

неврологическая симптоматика в виде дизартрии. Уменьшена доза такролимуса. Проведена трансфузия 1 дозы эритроцитарной массы АВ(IV) группы. Анемия прогрессировала, на 12-е сутки вновь произошло снижение гемоглобина до 42 г/л, потребовалась трансфузия. Повторилась дизартрия, несмотря на относительно невысокую концентрацию такролимуса (7,6 нг/мл), пропущен прием препарата. При биохимическом анализе крови выявлено незначительное повышение ЛДГ – 505 ед./л (норма до 480 ед./л). Проба Кумбса (прямая и непрямая) – положительная. На 14-е сутки вновь отмечено снижение гемоглобина до 51 г/л, что потребовало очередной гемотрансфузии. Продолжен поиск причин анемии: антитела против антигенов системы АВ0 не выявлены. Решено начать плазмаферез с замещением объема плазмы до 2 л. После первого сеанса самочувствие больного улучшилось, уменьшилась общая слабость, исчез неврологический дефицит. Кутирована лихорадка. Уровень гемоглобина стабилизирован – 55 г/л, уровень ЛДГ снизился до 469 ед./л, проба Кумбса стала отрицательной. Дополнительно выполнена инфузия человеческого иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг веса больного. На следующий день при стабильном уровне гемоглобина (66 г/л) отмечено снижение лейкоцитов до $1,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилов до $0,6 \times 10^9$ /л. Для коррекции лейкопении назначено 30 млн ед. филграстима. Учитывая иммунный характер анемии, нейтропению, решено добавить к терапии метилпреднизолон в минимальной дозе 20 мг/сут. В течение суток произошло увеличение концентрации гемоглобина до 83 г/л. Самочувствие больного нормализовалось: исчезла слабость, утомляемость, неврологический дефицит более не отмечался. По данным лабораторных методов обследования, продолжалось увеличение концентрации гемоглобина, уровень лейко-

цитов оставался стабильным, уровень билирубина, ЛДГ постепенно снизился, проба Кумбса – отрицательная. Через 3 суток приема 20 мг преднизолона начато постепенное снижение дозы, вплоть до полной отмены. На 34-е сутки пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии, уровень гемоглобина 10^7 г/л. Поддерживающая иммуносупрессия – монотерапия такролимусом в суточной дозе 5 мг, концентрация препарата в крови 7,0 нг/мл. Динамика лабораторных показателей представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не определены прогностические факторы развития СЛП при трансплантации органов от доноров с неидентичной группой крови. Четкой схемы терапии таких состояний не существует – в литературе описаны лишь единичные наблюдения или серии нескольких случаев. К возможным терапевтическим интервенциям можно отнести усиление иммуносупрессивной терапии, модуляцию иммунного ответа за счет введения высоких доз человеческого иммуноглобулина и анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб). Есть сообщение об эффективном применении кортикостероидов в режиме пульс-терапии [11]. В нашем случае причиной развития цирроза печени была HCV-инфекция. Известно, что включение глюкокортикостероидов в иммуносупрессивный протокол в виде пульс-терапии увеличивает риск реактивации вируса и развития фиброзирующего холестатического гепатита С [12, 13]. Именно поэтому мы не рассматривали введение высоких доз глюкокортикостероидов как терапию первой линии. Однако поддерживающая иммуносупрессия (монотерапия такролимусом) была усилена кратким курсом (12 дней) приема перорального метилпреднизолона в суммарной дозе 150 мг. Основываясь на собственном положительном опыте использования плазмафереза для лечения иммунологических осложнений после трансплантации почки, мы решили начать лечение данного пациента именно с проведения сеанса плазмафереза с большим объемом замещения – 2100 мл. Несмотря на то, что сам по себе плазмообмен не воздействует на причину заболевания, быстрое удаление из циркуляции повреждающих эритроциты антител позволило стабилизировать уровень гемоглобина. Сывороточный человеческий иммуноглобулин довольно широко применяется в мире не только для лечения гуморального отторжения после трансплантации солидных органов [14, 15], но и для проведения десенсибилизации перед пересадкой пациентам высокого иммунологического риска [16, 17]. Обладая выраженным иммуномодулирующим действием на В-лимфоциты, иммуноглобулин не оказывает сис-

темного иммуносупрессивного действия. Ритуксимаб (анти-CD20 моноклональные антитела) также может рассматриваться как препарат для лечения СЛП [18, 19], однако не существует убедительных данных о безопасности его применения у пациентов с HCV-инфекцией.

Считается, что печень является «иммунопривилегированным органом», и для пациентов после трансплантации более характерны хирургические и инфекционные осложнения, нежели отторжение или СЛП, как вид реакции «трансплантат против хозяина». Несмотря на низкую частоту развития иммунологических осложнений после пересадки, они часто носят жизнеугрожающий характер. Мы считаем, что при развитии как остро́го антителоопосредованного отторжения трансплантата, так и при СЛП в качестве терапии первой линии должны рассматриваться плазмаферез и человеческий иммуноглобулин в высоких дозах, в рефрактерных случаях – введение ритуксимаба.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Maruyama S.* Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease // *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 138 (5): 332–337.
2. *Misra S.* Profile of anemia in children after liver transplantation // *Transplantation.* 2000; 70 (10): 1459–1463.
3. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection // *European FK506 Multicentre Liver Study Group. Lancet.* 1994; 344 (8920): 423–428.
4. *Wiesner R.* A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients // *Liver Transpl.* 2001; 7 (5): 442–450.
5. *Maheshwari A., Mishra R., Thuluvath P.J.* Post-liver-transplant anemia: etiology and management // *Liver Transpl.* 2004; 10 (2): 165–173.
6. *Yazer M.H., Triulzi D.J.* Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation // *Curr. Opin. Hematol.* 2007; 14 (6): 664–670.
7. *Shortt J.* A 'dangerous' group 0 donor: severe hemolysis in all recipients of organs from a donor with multiple red cell alloantibodies // *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (3): 711–714.
8. *Seltsam A.* Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor // *Transfusion.* 2001; 41 (3): 365–370.
9. *Salerno C.T.* Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compatible but nonidentical heart-lung and lung transplantation // *Transplantation.* 1998; 65 (2): 261–264.
10. *Panaro F.* Severe hemolytic anemia due to passenger lymphocytes after living-related bowel transplant // *Clin. Transplant.* 2004; 18 (3): 332–335.
11. *Sokol R.J.* Posttransplant immune-mediated hemolysis // *Transfusion.* 2002; 42 (2): 198–204.
12. *Berenguer M.* Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression // *J. Hepatol.* 2006; 44 (4): 717–722.
13. *Humar A.* Steroid minimization in liver transplant recipients: impact on hepatitis C recurrence and post-transplant diabetes // *Clin. Transplant.* 2007; 21 (4): 526–531.
14. *Lefaucheur C.* Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection // *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (5): 1099–1107.
15. *Bartel G., Schwaiger E., Bohmig G.A.* Prevention and treatment of alloantibody-mediated kidney transplant rejection // *Transpl. Int.* 2011; 24 (12): 1142–1155.
16. *Marfo K.* Desensitization protocols and their outcome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (4): 922–936.
17. *Jordan S.C.* Desensitization therapy with intravenous gammaglobulin (IVIg): applications in solid organ transplantation // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2006; 117: 199–211; discussion 211.
18. *Lee H.J.* Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (1): 67–69.
19. *Hoffman P.C.* Immune hemolytic anemia-selected topics // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2006: 13–18.

ОСТРЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ БАКТЕРИЕМИЧЕСКОГО ШОКА

Крстич М.¹, Ватазин А.В.¹, Прокопенко Е.И.¹, Зулкарнаев А.Б.¹,
Столяревич Е.С.², Кантария Р.О.¹

¹ Отдел трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции (руководитель – д. м. н., проф. А.В. Ватазин) ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (директор – член-корреспондент РАМН, проф. Г.А. Оноприенко), Москва, Российская Федерация

² Отделение нефрологических проблем трансплантации почки (руководитель – д. м. н., проф. Н.А. Томилина) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Представлено клиническое наблюдение, наглядно демонстрирующее трудности дифференциальной диагностики при поражениях почечного трансплантата. Подчеркивается значимость использования современных методов диагностики и лечения гнойно-септического осложнения после аллотрансплантации трупной почки, а именно: РКТ, пункционной биопсии ткани трансплантата и своевременного применения метода экстракорпоральной селективной адсорбции эндотоксина.

Ключевые слова: аллотрансплантация трупной почки, селективная адсорбция эндотоксина, пункционная биопсия, сепсис, инфекция мочевой системы.

ACUTE BACTERIAL TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS OF RENAL ALLOGRAFT COMPLICATED BY SEPTIC SHOCK

Krstic M.¹, Vatazin A.V.¹, Prokopenko E.I.¹, Zulkarnaev A.B.¹,
Stolyarevich E.S.², Kantaria R.O.¹

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Head – corresponding member of RAMSci, prof. G.A. Onoprienko), Moscow, Russian Federation

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Herein we present the clinical case, which demonstrates the difficulties of the differential diagnosis of renal allograft damage. The importance of using of modern methods of diagnosis and treatment of urinary system infection after cadaveric kidney transplantation: computed tomography, graft tissue biopsy and timely application of the extracorporeal endotoxin selective adsorption are emphasized.

Key words: kidney transplantation, selective adsorption of endotoxin, puncture biopsy, sepsis, infection of the urinary system.

Несмотря на совершенствование хирургической техники, антибактериальной профилактики и иммуносупрессивной терапии, проблема септических осложнений, связанных с инфекцией мочевых путей (ИМП) у реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ), в последние годы не утратила своей важности [1–3]. Процесс диагностики инфекционно-воспалительных процессов после аллотрансплантации трупной почки (АТП) является сложным и многоэтапным. Микробиологическая верификация диагноза даже при самом тщательном соблюдении современных требований к ней, как и в общей популяции, возможна лишь в половине слу-

чаев [4, 5]. Определенную роль в подтверждении инфекционно-воспалительного характера поражения ПАТ может сыграть морфологическое исследование почечной ткани, хотя биопсия трансплантата в данной ситуации является не основным методом диагностики.

Клиническое наблюдение

Больной Л., 65 лет, по специальности врач анестезиолог-реаниматолог. Диагноз: «хронический гломерулонефрит (морфологически не подтвержденный); мочекаменная болезнь, камень нижней трети правого мочеточника; хроническая

болезнь почек V стадии; артериальная гипертензия, анемия».

Из анамнеза известно, что впервые в 2000 г. выявлены изменения в анализах мочи в виде небольшой протеинурии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек: почки расположены в типичном месте; ультразвуковая картина без особенностей и патологических изменений. В 2002 году выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия по поводу камня нижней трети правого мочеточника с положительным эффектом. В дальнейшем наблюдался нерегулярно до 2006 года, когда впервые обнаружено повышение уровня креатинина крови (286 мкмоль/л), повышение артериального давления (АД) до цифр 160–140/100–80 мм рт. ст. (со слов пациента). Назначена нефропротективная терапия (низкобелковая диета, комплекс кетоаналогов аминокислот, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), которая проводилась на протяжении 3 лет. Зимой 2009 года зарегистрирована терминальная стадия хронической почечной недостаточности: скорость клубочковой фильтрации (расчетная) – 7,5 мл/мин, креатинин крови – 686 мкмоль/л, АД – 140/80 мм рт. ст., гемоглобин – 120 г/л, общий белок крови – 68 г/л. 1 декабря выполнена имплантация перитонеального катетера, через неделю начато лечение перитонеальным диализом (ПД) в режиме постоянного амбулаторного перитонеального диализа (1,36% «Дианил» в объеме 8 л/сут). Достигнута удовлетворительная медицинская и социальная реабилитация пациента: хорошее самочувствие, стабильные уровни гемоглобина и АД без медикаментозной терапии. Больной включен в лист ожидания трансплантации почки.

20.01.2010 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки. Функция ПАТ первичная, снижение сывороточного креатинина до 0,13 ммоль/л – на 5-е сут после оперативного вмешательства. Проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус (стартовая доза 10,5 мг,

т. е. 0,15 мг/кг/сут), микофенолат мофетил (ММФ) (2 г/сут), преднизолон (30 мг/сут) с индукцией базиликсимабом (в/в 20 мг – 0-е и 4-е сутки) и метилпреднизолоном (в/в – суммарная доза 1,5 г). Концентрация такролимуса в крови на 4-е сутки – 9,4 нг/мл.

Послеоперационный период протекал гладко. ДНК герпетических вирусов (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус – ЦМВ) в крови не обнаружена. С 10-х суток начата профилактика ЦМВ-инфекции (валганциклоvir 450 мг/сут). Микробиологические исследования (посевы крови и отделяемого послеоперационной раны) роста микрофлоры не выявили; в моче получен рост *E. faecium* 10³ КОЕ/мл, чувствительного к фторхинолонам. Проведен курс лечения левофлоксацином в дозе 500 мг/сут 8 дней. При последующем исследовании биоматериала в моче рост микрофлоры не обнаружен.

Перед выпиской из стационара (19.02.2010) общее состояние удовлетворительное, температура тела в норме; АД – 140/90 мм рт. ст., суточный диурез – 3,1 л. ПАТ обычной консистенции, безболезненный. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – 7,5 × 10⁹/л. В общем анализе мочи: белка нет, 2–3 лейкоцита в поле зрения. При микробиологическом исследовании мочи рост микроорганизмов не обнаружен. Креатинин сыворотки – 0,13 ммоль/л, мочевины – 8,3 ммоль/л, при пальпации ПАТ обычной консистенции, безболезненный. УЗИ трансплантата: патологических изменений не выявлено. Концентрация такролимуса в крови – 9,8 нг/мл, суточная доза – 11 мг. Рекомендовано продолжить прием такролимуса, ММФ, преднизолона (20 мг/сут с постепенным снижением дозы), валганцикловира, лозартана, амлодипина, фамотидина (в связи с язвенной болезнью желудка).

Через неделю после выписки (26.02.10 г.) – внезапное резкое ухудшение состояния пациента: повышение температуры тела до 39–40 °С, снижение АД до 70/40–80/50 мм рт. ст., снижение диуреза. В стационаре по месту жительства, несмотря на

Миролюб Крстич – к. м. н. хирургического отделения органного донорства ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (директор – член-кор. РАМН, проф. Г.А. Оноприенко), Москва, Российская Федерация. *Vatazin Andrei Vladimirovich* – д. м. н., проф., руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института. *Prokopenko Elena Ivanovna* – д. м. н. того же института. *Zulkarnaev Aleksey Batirgараevich* – к. м. н. того же института. *Kantaria Rusudana Otarovna* – к. м. н. того же института. *Stolyarevich Ekaterina Sergeevna* – д. м. н., ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Миролюб Крстич. Адрес: 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел. +7 926 284 04 59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

Mirolub Krstic – cand. of med. sci. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Head – corresponding member of RAMSci, prof. G.A. Onoprienko), Moscow, Russian Federation. *Vatazin Andrei Vladimirovich* – doct. of med. sci., prof. at the same center. *Prokopenko Elena Ivanovna* – doct. of med. sci. at the same center. *Zulkarnaev Aleksey Batirgараevich* – cand. of med. sci. at the same center. *Kantaria Rusudana Otarovna* – cand. of med. sci. at the same center. *Stolyarevich Ekaterina Sergeevna* – doct. of med. sci., Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Mirolub Krstic. Address: Schepkina str., 61/2, 129110, Moscow. T.: +7 926 284 04 59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

проводимую инфузионную терапию, сохранялась лихорадка, гипотония, олигурия. Креатинин сыворотки вечером 27.02.10 г. – 0,47 ммоль/л.

Следующим утром (28.02.10 г.) пациент был экстренно доставлен в реанимобиле в хирургическое отделение трансплантологии и диализа МОНИКИ. На момент поступления больной предъявлял жалобы на выраженную слабость, лихорадку, уменьшение объема выделяемой мочи. Общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, отеков нет. Температура тела – 38 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 14/мин. Тоны сердца приглушены, ритм их правильный. Частота сердечных сокращений – 90/мин, АД – 80/50 мм рт. ст. (без приема гипотензивных препаратов). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Перистальтика выслушивается. Диареи нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное, редкое. Суточный диурез – 500 мл. ПАТ при пальпации обычной консистенции, безболезненный.

При комплексном лабораторном исследовании обнаружены анемия, гиперлейкоцитоз, повышение концентраций креатинина и мочевины в крови. Клинический анализ крови: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты – $3,23 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $44,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 237×10^9 /л. Общий анализ мочи: плотность – 1015, соломенно-желтая, прозрачность полная, реакция щелочная, белок – 0,3 г/л, глюкозы нет, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения. Микробиологическое исследование мочи и крови (от 29.02.2010 г.) – роста нет. Мочевина сыворотки – 17,8 ммоль/л, креатинин – 0,31 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, общий белок – 62 г/л, альбумин – 38 г/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, билирубин – 3,3 мкмоль/л, АЛТ – 21 ЕД/л, АСТ – 12,5 ЕД/л, ЛДГ – 156 ЕД/л. При исследовании крови на инфекции маркеров ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С сифилиса не выявлено. Полимеразная цепная реакция с кровью (29.02.10 г.) на ДНК ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр, вируса варицелла зостер, вируса герпеса 1, 2, 6 и 7-го типов отрицательная.

При инструментальных методах исследования (рентгенографии грудной клетки, электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии) существенных патологических изменений не выявлено. При УЗИ с доплерографией ПАТ: размеры пересаженной почки обычные, контуры ровные, четкие; дифференциация на слои сохранена; корковый слой в средней трети до 18 мм; чашечно-лоханочная система не расширена; жидкостных образований в ложе трансплантата нет; почечная артерия 6 мм, пиковая систолическая скорость кровотока (V_s) – 81 см/с, диастолическая скорость (V_d) – 30 см/с, индекс резистивности (RI) – 0,6. Междольковые ар-

терии: V_s – 31 см/с, V_d – 9 см/с, RI – 0,72, диастола имеет на всем протяжении. Междольковые артерии: V_s – 18 см/с, V_d – 8 см/с, RI – 0,52 (норма).

Принимая во внимание лихорадку, картину крови и клинику эндотоксического шока, предполагалось развитие у больного после АТП инфекционного осложнения, по-видимому – бактериального. Была снижена доза ММФ до 1 г/сут. Начато лечение антибиотиками широкого спектра – ванкомицином и меропенемом, а также инфузионная терапия. Получен частичный положительный эффект в виде стабилизации гемодинамики, снижения температуры тела до субфебрильной, уменьшения лейкоцитоза до 11×10^9 /л, восстановления адекватного диуреза – 2,2 л/сут, снижения сывороточного креатинина до 0,24–0,28 ммоль/л на 4-е сутки лечения.

Однако локализация инфекционного очага оставалась неясной, сохранялась дисфункция ПАТ, и 03.03.10 г. выполнены рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной клетки и брюшной полости с последующей пункционной биопсией ПАТ под контролем УЗИ.

Заключение по результатам РКТ: выявлены очаговые изменения в паренхиме ПАТ – мелкие кисты(?). Собственные почки – вторично-сморщенные, с наличием в них мелких кист. Легочная ткань без очаговых и инфильтративных изменений. Определяется дополнительное образование в области бифуркации левого главного бронха, для уточнения характера которого показана бронхоскопия. При фибробронхоскопии трахеи и бронхов данных за опухолевый процесс не получено.

Морфологическая картина почечного биоптата: в препарате 10 клубочков. В одном клубочке, расположенном в зоне плотной нейтрофильной инфильтрации, отмечается тромбоз капиллярных петель. Остальные клубочки выглядят малоизмененными. Отек интерстиция, диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками с преобладанием нейтрофилов. Многие канальцы содержат лейкоцитарные цилиндры. Имеется участок практически полностью разрушенной почечной ткани с массивной нейтрофильной инфильтрацией в этой области. Большая часть канальцев в этой зоне некротизированы. Артерии – умеренный артериосклероз. Артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция: специфических аутоантител (IgG, IgA, IgM, C3, C4d) не выявлено. Заключение: острый пиелонефрит трансплантата с элементами абсцедирования (рис. 1).

В дальнейшем было продолжено лечение ванкомицином и меропенемом, к проводимой терапии добавлен флюконазол. Учитывая лабораторную и клиническую картину инфекционного эндотоксического шока, пациенту 06.03.10 г. и 08.03.10 г. проведены сеансы экстракорпоральной селектив-

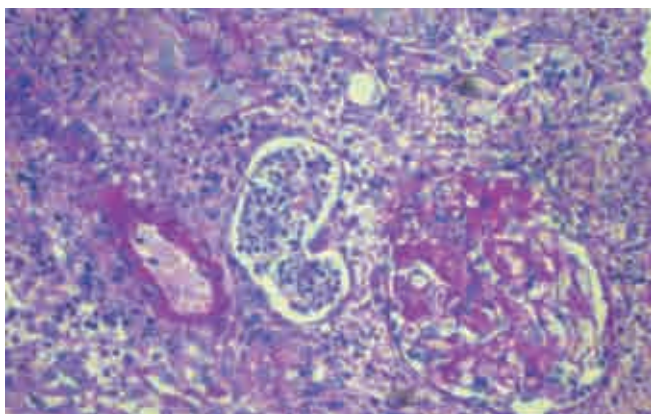


Рис. 1. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками с преобладанием нейтрофилов. Отек интерстиция. Многие каналцы содержат лейкоцитарные цилиндры

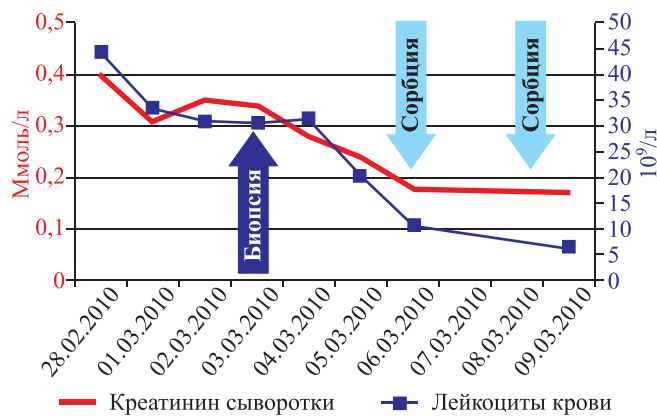


Рис. 2. Динамика концентрации креатинина и лейкоцитов крови

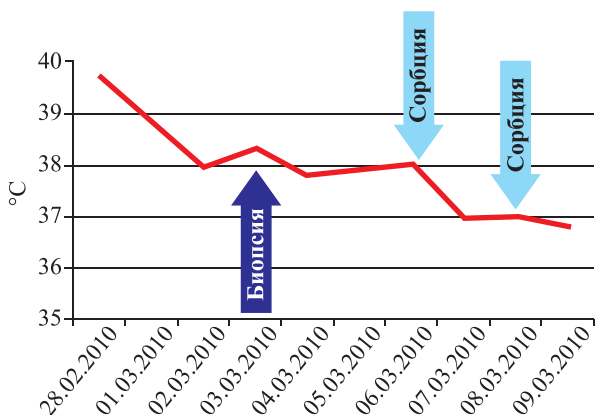


Рис. 3. Динамика температуры тела

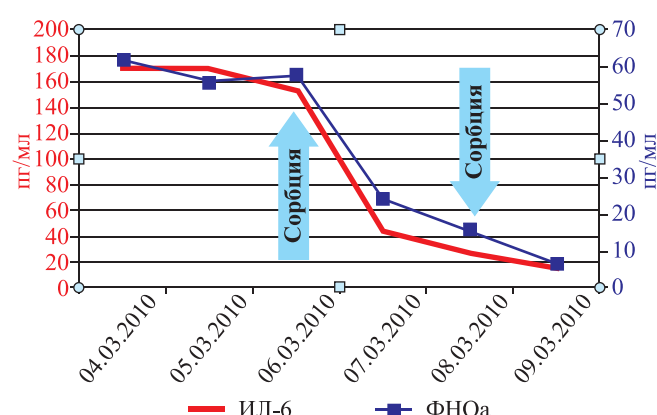


Рис. 4. Динамика концентрации ИЛ-6 и ФНОa

ной адсорбции эндотоксина на картриджах «Тогаутихп РМХ-20R» (Тогау, Япония), состоящих из полимиксина-Б, иммобилизованного на полистириновых волокнах. Процедура проводилась на аппарате «Нугеиа ултима» (Китал, Великобритания). Сосудистый доступ – двухпросветный подключичный катетер, скорость кровотока 100 мл/мин. Во время процедур проводилось болюсное введение дозы гепарина натрия с тем расчетом, чтобы поддерживать время активированного свертывания на уровне 150–180 сек. Время каждой процедуры – 2 часа. У пациента было проведено два сеанса с периодичностью 24 часа.

После проведенных процедур отмечен регресс клинических проявлений системной воспалительной реакции, положительная динамика в состоянии пациента, что отразилось в стойкой нормализации температуры тела, концентрации провоспалительных цитокинов и дальнейшем снижении креатинина сыворотки (рис. 2–4).

В анализах мочи лейкоциты не обнаруживались. Повторные посевы мочи также не давали роста

микрофлоры. В конце марта 2010 г. пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, с удовлетворительной функцией ПАТ. При контрольных наблюдениях пациента в течение 12 месяцев инфекционно-воспалительных эпизодов не наблюдалось. За все время наблюдения самочувствие пациента удовлетворительное, АД – 135/85 мм рт. ст., гемоглобин – 122–125 г/л. В общем анализе мочи – 2–3 лейкоцита в поле зрения. Сывороточный креатинин – 0,12–0,14 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови – 7,2–8,5 нг/мл (при дозе 8 мг/сут). Доза преднизолона – 7,5 мг/сут. Последний визит в клинику в декабре 2012 года: функция трансплантата стабильная, эпизодов инфекций не отмечено.

КОММЕНТАРИЙ

Можно выделить следующие особенности данного клинического наблюдения: бурное развитие и тяжелое течение бактериальной инфекции с развитием бактериемического шока и септической нефропатии.

В данном случае оправданным представляется использование термина «бактериальный интерстициальный нефрит», а не «пиелонефрит», поскольку вовлечения почечной лоханки в воспалительный процесс, скорее всего, не было, а возбудитель попал в ПАТ гематогенным путем. Вероятно, этим можно объяснить отсутствие лейкоцитурии (при неоднократном исследовании мочи), отрицательные данные микробиологического исследования мочи и нормальную ультразвуковую картину ПАТ у пациента с клинической картиной бактериемического шока, что затрудняло диагностику. Доказать бактериальное поражение трансплантированной почки удалось только с помощью гистологического исследования нефробиоптата.

Развитию серьезных инфекционных осложнений у реципиентов ПАТ способствует множество факторов: комплексная иммуносупрессия, широкое применение инвазивных диагностических и лечебных процедур, наличие персистирующей хронической инфекции на дотрансплантационном этапе, снижение репаративных свойств тканей и др. Использование мочеточниковых стентов, длительная катетеризация, атония и изменение слизистой мочевого пузыря создают дополнительные факторы для развития инфекций мочевой системы. Данное наблюдение демонстрирует возможность тяжелого течения и быстрого прогрессирования бактериальной инфекции с развитием бактериального шока у реципиента ПАТ, не имеющего факторов риска, кроме иммуносупрессивной терапии.

Ключевое значение в лечении этого пациента имели антибиотики широкого спектра действия (меропенем и ванкомицин), а также селективная сорбция эндотоксина. Эта процедура, селективно удаляя основной начальный фактор прогрессирования сепсиса, приводит к редукции системной воспалительной реакции, что находит отражение в выраженном опосредованном снижении концентрации провоспалительных цитокинов.

Таким образом, инфекционно-воспалительные осложнения, в том числе инфекции мочевой системы после АТП, являются достаточно сложной и многопрофильной проблемой. Это во многом обусловлено трудностями дифференциальной диагностики с другими возникающими в послеоперационном периоде осложнениями, нередко молниеносным течением с бурно развивающимися симптомами интоксикации, сложностью выбора терапии, особенно при отрицательных результатах

посева мочи. Эти осложнения влияют не только на длительность функционирования ПАТ, но зачастую могут быть причиной досадных потерь функционирующих трансплантатов, а порой и смерти пациентов после АТП вследствие генерализации инфекционного процесса. Поэтому важными направлениями диагностики и лечения помимо антибактериальной терапии и диагностической пункционной биопсии почечной ткани является своевременное использование в комплексе лечебных мероприятий экстракорпоральных методов, направленных на снижение интоксикационной нагрузки, стабилизацию гемодинамики, коррекцию электролитных и метаболических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Волынчик Е.П., Большаков Л.В., Богомолова Н.С.* Разработка рациональных схем профилактики и лечения инфекционных осложнений при трансплантации почки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007; 11: 29–35.
Volynchik E.P., Bol'shakov L.V., Bogomolova N.S. Rational prophylaxis and treatment of infectious complications in kidney transplantation // *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2007; 11: 29–35.
2. *Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Прудникова С.А., Ромашкина Л.Ю.* Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 3: 26–32.
Gabrijeljan N.I., Gorskaja E.M., Spirina T.S., Prudnikova S.A., Romashkina L.Ju. The study of antibiotic- and fagosensitivity of nosocomial strains bacteria isolated from transplanted patients // *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2011; 3: 26–32.
3. *Кабулбаев К.А.* Инфекции после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 2009; 11 (4): 293–298.
Kabulbaev K.A. Infections after kidney transplantation // *Nefrologija i dializ.* 2009; 11 (4): 293–298.
4. *Инфекции в трансплантологии / Под редакцией С.В. Готье. М.: Триада, 2010: 147–177.*
Infection in transplantation / Edited by S.V. Got'e. M.: Triada, 2010: 147–177.
5. *Прокопенко Е.И.* Инфекционные осложнения после трансплантации почки / Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.О. Щербакова. М.: ИПО «У никитских ворот», 2010: 296.
Prokopenko E.I. Infectious complications after kidney transplantation / *E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.O. Shherbakova. M.: IPO «U nikitskih vorot», 2010: 296.*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭКМО ПО ПОВОДУ ФУЛЬМИНАНТНОГО МИОКАРДИТА

Барбухатти К.О.^{1,2}, Белаиш С.А.¹, Якуба И.И.¹, Ким Г.И.², Скопец А.А.¹,
Думаньян Е.С.¹, Рвачев В.Е.¹, Порханов В.А.¹

¹ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (гл. врач – член.-корр. РАМН, проф. В.А. Порханов), Краснодар, Российская Федерация

² Кафедра кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС (зав. – д. м. н. К.О. Барбухатти) ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» (ректор – к. м. н. С.Н. Алексеенко), Краснодар, Российская Федерация

В последнее десятилетие появляется все больше сообщений о применении ЭКМО как «моста» к трансплантации сердца (ТС). Мы хотим представить случай успешного длительного применения ЭКМО с последующей ТС у пациента 24 лет. У больного через 3 года после пластики дефекта межпредсердной перегородки развился острый миокардит, в связи с чем была подключена ЭКМО. Общая длительность составила 24 дня. После отключения фракция выброса менее 20%, тест с 6-минутной ходьбой менее 150 метров, КДР ЛЖ – 65 мм. Через 28 дней успешно выполнена ТС по бикавальной методике. Выписан на 30-е сутки после ТС. Всего в клинике провел 114 суток. **Заключение.** ЭКМО, как «мост» к ТС, может с успехом применяться в виде краткосрочной поддержки кровообращения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, миокардит, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

HEART TRANSPLANTATION FOR FULMINANT MYOCARDITIS AFTER PROLONGED ECMO

Barbukhatti K.O.^{1,2}, Belash S.A.¹, Yakuba I.I.¹, Kim G.I.², Skopets A.A.¹,
Dumanyan E.S.¹, Rvachev V.E.¹, Porkhanov V.A.¹

¹ Krasnodar Regional Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Krasnodar (head – corresponding member of RAMSci, prof. V.A. Porkhanov), Krasnodar, Russian Federation

² Department of Cardiosurgery and Cardiology (head of Chair – doct. of med. sci K.O. Barbukhatti) Kuban State Medical University (Rector – cand. of med. sci S.N. Alekseenko), Krasnodar, Russian Federation

During the last decade an increasing number of reported cases with ECMO application, was described as a «bridge» to heart transplantation (HTx). Herein we present a case with successful long-term ECMO application with further HTx in a 24 y.o patient. Three years after the atrial septal defect plasty the patient developed acute myocarditis, and was connected to ECMO. The total duration of epy observation was 24 days. After switching off – the ejection fraction was less than 20%, the 6-minute walking test was less than 150 meters, left ventricular end-diastolic dimension was 65 mm. In 28 days we successfully performed HTx according to bicaval method. The patient was discharged on the 30th day after HTx. His total hospital stay was 114 days. **Conclusion:** ECMO as a «bridge» to HTx can be successfully applied as a short-term circulatory support.

Key words: heart transplantation, myocarditis, extracorporeal membrane oxygenation.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лечение пациентов с дилатационной кардиомиопатией, приводящей к развитию критической сердечной недостаточности, продолжает оставаться одной из актуальных проблем. Среди причин развития дилатационной кардиомиопатии основную роль играют миокардиты (преимущественно вирусной этиологии), различные аутоиммунные реакции, генные мутации, наследственность [1]. Медикаментозное лечение критической сердечной

недостаточности, бесспорно, играет важнейшую роль, однако имеет весьма нестойкий и непродолжительный эффект. В таком случае единственным эффективным методом лечения данной патологии остается трансплантация сердца. К сожалению, из-за недостаточного количества доступных донорских органов только небольшое число пациентов из этой группы смогут дожидаться трансплантации сердца. Смертность в течение года для этих пациентов остается высокой и составляет более 50% [2]. В данной

ситуации наиболее оптимальной тактикой лечения является применение различных систем механической поддержки кровообращения в качестве «моста» к трансплантации. Одним из таких методов поддержки кровообращения, как прямого «моста» к трансплантации сердца у взрослых пациентов, является использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В настоящий момент ЭКМО считается признанной методикой лечения терминальной стадии сердечной недостаточности, так как обеспечивает краткосрочную поддержку пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики для восстановления функции органов и дает возможность дождаться оптимального донорского сердца [3–6].

История развития экстракорпоральной оксигенации насчитывает около 200 лет, когда Le Gallois в 1813 году выдвинул гипотезу о том, что жизнь может быть сохранена путем перфузии любой части организма, даже если эту часть отделить от тела [7, 8]. ЭКМО как метод лечения больных с тяжелой дыхательной и сердечной недостаточностью появилась в середине 60-х годов прошлого века. В 1972 году Hill J.D. и соавт. впервые успешно применили ЭКМО у взрослого пациента [9]. Большой интерес исследователей, появление новых медицинских технологий и накопление клинического опыта объясняет рост эффективности этого метода и частоты его применения.

Цель. В данной работе мы хотим представить успешный случай ТС у пациента, длительное время находившегося на ЭКМО, по поводу перенесенного миокардита, приведший к развитию дилатационной кардиомиопатии.

Клинический случай

Пациент В., 22 года (рост – 174 см, масса тела – 78 кг), 18.04.12 был экстренно доставлен бригадой

СМП в ККБ № 1 г. Краснодара из районной больницы. На момент поступления состояние пациента крайне тяжелое. На искусственной вентиляции легких, медикаментозно седатирован, отмечается выраженная миокардиальная слабость, потребовавшая высоких доз кардиотонической поддержки (адреналин 0,3 мкг/кг/мин). Отмечалась олигоанурия, гипоксемия PaO_2 – 67 мм рт. ст. на ИВЛ с FiO_2 100%.

Известно, что в 2008 г. оперирован у нас в клинике по поводу врожденного порока сердца. Была выполнена пластика дефекта межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикарда. После операции чувствовал себя удовлетворительно. Регулярно наблюдался у кардиолога. Последнее посещение в декабре 2011 года. Тогда же были получены следующие данные эхокардиографии: левое предсердие – 39 мм, КДР ЛЖ – 54 мм, МЖП – 10 мм, ЗСЛЖ – 9 мм, ФВ – 50–52%, ПП – 42 × 57 мм, ПЖ – 36 мм, систолическое давление в ЛА – 25 мм рт. ст., патологических токов нет.

В марте 2012 года перенес респираторно-вирусную инфекцию. Появился и постепенно нарастал сухой кашель, появились жажда, одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке. Не лечился и не обследовался.

В апреле 2012 года внезапно почувствовал резкую слабость, учащенное сердцебиение и потерял сознание. Бригадой СМП доставлен в районную больницу, где выставлен диагноз «тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)». Отмечалось снижение сатурации O_2 до 85%. На ЭКГ трепетание предсердий – проводилась терапия кордароном. Через 7 часов от момента поступления состояние резко ухудшилось – появилась стойкая гипотония с развитием остановки кровообращения. Проводилась сердечно-легочная реанимация. Пациент был реанимирован, однако сохранялись тяжелая миокар-

Барбухатти Кирилл Олегович – д. м. н., зав. кардиохирургическим отделением № 2 Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского (гл. врач – член-корр. РАМН, проф. В.А. Порханов), зав. кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС КГМУ (ректор – к. м. н. С.Н. Алексеенко), Краснодар, Российская Федерация. *Белаш Сергей Александрович* – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург КХО № 2 той же больницы. *Якуба Игорь Иванович* – врач сердечно-сосудистый хирург КХО № 2 той же больницы. *Ким Глеб Ирламович* – ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС. *Скопец Александр Алексеевич* – к. м. н., зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2 той же больницы. *Думаньян Евгений Сергеевич* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 той же больницы. *Рвачев Владимир Евгеньевич* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 той же больницы. *Порханов Владимир Алексеевич* – член-корр. РАМН, проф., главный врач ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского.

Для корреспонденции: Якуба Игорь Иванович. Адрес: 350062, г. Краснодар, ул. Монтажник, д. 5, кв. 241. Тел.: раб. (861) 252 87 32, моб. +7 918 440 03 33. E-mail: YaIg78@ya.ru

Barbukhatti Kirill Olegovich – doct. of med. sci, Head of cardiosurgical department, Krasnodar Regional Hospital N 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Head of Chair of Cardiosurgery and Cardiology Kuban State Medical University (Rector – cand. of med. sci S.N. Alekseenko), Krasnodar, Russian Federation. *Belash Sergey Aleksandrovich* – cand. of med. sci, physician, cardiac surgeon, professor S.V. Ochapovsky clinical regional hospital No. 1, Krasnodar. *Yakuba Igor Ivanovich* – physician, cardiac surgeon, Professor S.V. Ochapovsky clinical regional hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation. *Kim Gleb Irlamovich* – resident of department of Cardiosurgery and Cardiology Kuban State Medical University. *Skopets Aleksandr Alekseevich* – cand. of med. sci, physician, anesthesiologist at the same hospital. *Dumanyan Evgenij Sergeevich* – physician, anesthesiologist at the same hospital. *Rvachev Vladimir Evgen'evich* – physician, anesthesiologist at the same hospital. *Porkhanov Vladimir Alekseevich* – corresponding member of RAMSci, prof. at the same hospital.

For correspondence: Yakuba Igor Ivanovich. Address: Apt. 241, 5, Montazhnikov str., Krasnodar, 350062. Phone: (861)252 87 32, mobile +7 918 440 03 33. E-mail: YaIg78@ya.ru

диальная слабость, отек легких, полиорганная недостаточность, анурия.

При поступлении в ККБ № 1 обследован. Выполнена компьютерная томография – ТЭЛА исключена, имелась правосторонняя пневмония. Выполнена транстицеводная эхокардиография: КДР ЛЖ 65 мм, МПП – интактна. Снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка, ФВ менее 20%.

На основании клиники заболевания и данных физикального обследования был сформулирован клинический диагноз: острый миокардит неуточненной этиологии. Пароксизм трепетания предсердий. Состояние после коррекции дефекта межпредсердной перегородки (2008 г). Осложнение: ОСН IV по Killip. Реанимационные мероприятия (18.04.12). Полиорганная недостаточность. Внебольничная правосторонняя пневмония в стадии разрешения.

Учитывая бесперспективность медикаментозной терапии и прогрессирующее ухудшение состояния больного, возник вопрос о проведении механической поддержки кровообращения в виде ЭКМО как единственно возможный метод поддержки жизни.

Показаниями к ЭКМО у данного пациента явились: снижение общей сократимости миокарда ЛЖ – ФВ менее 20%; высокая инотропная поддержка (адреналин 0,3 мкг/кг/мин, допамин 15 мкг/кг/мин); гипотония (АД около 80/50 мм рт. ст.); полиорганная недостаточность: кардиогенный шок, острая почечная недостаточность (анурия, мочевины 23 ммоль/л, креатинин 307 мкмоль/л, гиперкалиемия 6–7 ммоль/л); отек легких (РаО₂ 68 мм рт. ст. при FiO₂ 80%), цитоллиз (АСТ 22029 Ед/л, АЛТ 13671 Ед/л).

18.04.12 г. успешно выполнена хирургическая установка ЭКМО по схеме: общая и поверхностная бедренные артерии справа (канюли 15 Fr (проксимально), 6 Fr (дистально)) – общая бедренная вена слева (21 Fr) с производительностью 4–4,5 л/мин.

На фоне ЭКМО гемодинамика постепенно стабилизировалась, и состояние пациента стало улучшаться. Общая длительность ИВЛ на ЭКМО составила 6 сут (включая 1-е сутки до ЭКМО). На 5-е сут ЭКМО экстубирован и переведен в режим периодической неинвазивной СРАР-терапии. В течение первых 8 ч ЭКМО удалось прекратить инфузию адреналина. В течение 48 ч ЭКМО продолжалась инфузия допамина в дозе 3–5 мкг/кг/мин.

Антикоагулянтная терапия осуществлялась постоянной инфузией гепарина в дозе 5–20 Ед/кг/ч, а также введением антитромбина III в дозе 1000 Ед/сут. Лабораторный контроль коагуляционного статуса: АСТ каждый час (целевые значения около 200 сек), концентрация антитромбина III каждые 6 часов, развернутая коагулограмма (ПТВ, ТВ, фибриноген) 1 раз в сутки.

Для почечно-заместительной терапии производилась продленная вено-венозная гемодиализация с подключением в контур ЭКМО. Сеансы по 8–10 часов в течение первых 10 суток. Первые 9 суток ЭКМО сопровождалась анурией, после чего темп диуреза – 1–2 мл/кг/час на фоне инфузии фуросемида 0,1–0,2 мг/кг/час (общая длительность анурии 10 суток).

В результате крайне тяжелого исходного состояния на фоне системной гипоперфузии у пациента развилась дисфункция ЖКТ в виде пареза кишечника, сопровождающаяся тошнотой и рвотой. В связи с этим проводилось парентеральное питание с постепенным полным восстановлением функции ЖКТ.

В связи с тем, что канюли для проведения ЭКМО устанавливались не пункционным способом, а открытым хирургическим, к 23-му дню лечения у пациента возникла некротическая рана правой пахово-бедренной области. Визуально ткани отечны, определяется некроз кожи под швами со скудным мутным отделяемым. По результатам посева из раны правого бедра (*Acinetobacter baumannii*) начата антибактериальная терапия сульперазоном и тайгициклином. Учитывая полную стабилизацию гемодинамики, нормализацию функции внешнего дыхания, восстановление функции почек и ЖКТ, а также наличие инфекционных осложнений мягких тканей в местах канюляций на правом бедре, принято решение о прекращении ЭКМО и удалении канюль.

12.05.12 г. выполнена деканюляция венозной и артериальных канюль. Учитывая инфицированность раны на правом бедре, выполнено лигирование правой общей бедренной артерии, после чего произведено экстраанатомическое наружно-подвздошное – поверхностно-бедренное шунтирование справа протезом «Dynaflor» 7 мм x 80 см, как единственно возможный способ восстановления кровоснабжения правой нижней конечности.

Дальнейшее лечение мягких тканей правого бедра осуществлялось методом вакуумных повязок в течение 9 суток с последующим ушиванием.

Из остаточных явлений проведения ЭКМО: нейропатия малоберцового нерва справа, выраженный парез пальцев правой стопы.

Таким образом, длительность пребывания пациента на ЭКМО составила 24 дня. Эхокардиография после отключения ЭКМО: ЛП – 42 мм; КДР ЛЖ – 62 мм; ФВ 18–20%.

В дальнейшем в отделении реанимации пациент регулярно занимался физическим восстановлением, дыхательной гимнастикой и лечебной физкультурой. На 52-е сутки переведен в кардиологическое отделение.

При сохраняющейся сердечной недостаточности, резко сниженной ФВ ЛЖ, дилатации полостей

сердца, резистентности и бесперспективности медикаментозной терапии методом дальнейшего лечения явилась трансплантация сердца. В связи с этим пациент обследован по программе ТС, включен в лист ожидания.

Критериями внесения в лист ожидания явились: тест с 6-минутной ходьбой менее 150 м, данные ЭхоКГ: ФВ – 20%, ЛП – 45 мм, КДР ЛЖ – 68 мм, данные зондирования катетером Свана–Ганса (табл.), NYHA IV ФК, неэффективность терапии и нестойкая компенсация ХСН, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, бесперспективность консервативной терапии.

Таблица

Зондирование правых камер сердца катетером Свана–Ганса

Сердечный выброс, л/мин	3,6
ЧСС	86
Среднее АД, мм рт. ст.	79
ЦВД, см вод. ст.	17
Среднее давление в легочной артерии (ЛА), мм рт. ст.	47
ДЗЛК, мм рт. ст.	31
Диастолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	22
Транспульмональный градиент, мм рт. ст.	16
Сердечный индекс, л/мин/м ²	1,2
Ударный объем ЛЖ, мл	32,6
Индекс ударного объема ЛЖ	18,21
Общее периферическое сосудистое сопротивление	1770
Индекс ОПСС	3237
Легочно-сосудистое сопротивление (ЛСС)	457
ЛСС в единицах Wood	5,7
Индекс ЛСС	835
Индекс ударной работы ЛЖ	11,6
Индекс ударной работы ПЖ	7,3

В экстренном порядке 03.07.2012 г. выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Интраоперационно особенностями явились: отсутствие перикарда, выраженный спаечный процесс, который потребовал выполнения кардиолиза, отсутствовала возможность периферического подключения ЭКК. Длительность операции составила 4 часа, время искусственного кровообращения – 2 часа, время аноксии донорского сердца – 80 мин.

В послеоперационном периоде отмечалась умеренная миокардиальная слабость, потребовавшая инфузии адреналина в дозе до 0,1 мкг/кг/мин, допамина в дозе до 5 мкг/кг/мин. Экстубирован через 4 часа после операции. Проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия (програф, селлсепт и стероиды). Длительность лечения в отделении реанимации составила 10 суток. Дальнейший реабилитационный период протекал в отделении кардиологии, без осложнений. Раны зажили *per prima*.

Эхокардиография перед выпиской: ЛП – 42 мм; КДРЛЖ – 52 мм; ПП – 38 × 52 мм; ФВ – 59%; МЖП – 10 мм, ЗСЛЖ – 8 мм. Результаты эндомиокардиальной биопсии соответствовали 0-1R степени отторжения по классификации ISHLT. Выписан из клиники в удовлетворительном состоянии через месяц после ОТС. Всего провел в клинике 114 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Растущие успехи трансплантации сердца и постоянный недостаток донорских органов создали потребность в механической поддержке кровообращения как «моста» к трансплантации сердца. Устройства моно-, бивентрикулярного обхода желудочков или полное искусственное сердце могут быть использованы у потенциальных реципиентов, которые остаются гемодинамически нестабильными в течение 24–48 часов при максимальной фармакологической поддержке [3]. Анализ результатов использования искусственных желудочков как «моста» к трансплантации сердца показывает, что приблизительно 70% пациентам проведена успешная пересадка сердца, а актуарная выживаемость в течение года после ТС составляет 80% [3, 10]. По данным зарубежной литературы, около 50% пациентов, которым была использована ЭКМО в качестве «моста» к ТС, доживают до трансплантации сердца, а выживаемость при сердечной патологии у взрослых пациентов составляет от 36 до 44%, что значительно ниже, чем у пациентов с легочной патологией [5, 11]. ЭКМО позволяет оказать помощь во временной поддержке и сердечно-сосудистой, и дыхательной систем организма, пережить острый период заболевания и в дальнейшем выписать пациента из клиники. Некоторые авторы считают, что при более длительном использовании ЭКМО другие системы поддержки кровообращения должны рассматриваться как метод выбора для дальнейшего лечения этих пациентов [12, 13]. В свою очередь, ЭКМО имеет ряд преимуществ перед этими устройствами: 1) доступ является технически простым, быстрым и может быть сделан в отделении реанимации; 2) обеспечивает поддержку пациентов не только с сердечной, но и с легочной патологией; 3) позволяет избежать стернотомного разреза; 4) дает время потенциальным кандидатам дожидаться трансплантации; 5) позволяет избежать вентрикулотомии у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда; 6) относительно менее дорогостоящее, чем другие виды механической поддержки кровообращения. Несмотря на эти преимущества, ЭКМО имеет и ряд недостатков, которые ограничивают его применение в качестве долгосрочной поддержки кровообращения как «моста» к трансплантации. Эти ограничения включают высокую

частоту осложнений, таких как развитие гемолиза, кровотечений, инфекции в местах канюляций, развитие инсульта, нарушение кровоснабжения нижних конечностей, а также невозможность мобилизации пациента [3, 14]. Отсутствие доступных систем поддержки кровообращения привело к использованию ЭКМО в отдельных учреждениях в качестве основного метода лечения у данной категории пациентов. Camboni D. из Регенсбурга на Европейском съезде Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) в Риме (2012) сделал сообщение о вено-артериальной ЭКМО как «мосте» к трансплантации сердца. Он пришел к заключению, что ЭКМО – методика выбора в качестве моста к трансплантации сердца, если она ограничивается 2–4 неделями. При более длительном «мосте», более 4 недель, предпочтительнее является имплантация механических устройств поддержки кровообращения.

В нашем случае возможности подключить пациента к имплантируемым механическим устройствам вспомогательного кровообращения не было. Единственным выходом явилось лишь подключение ЭКМО. Установка осуществлялась открытым хирургическим способом ввиду отсутствия необходимого опыта и всего арсенала дилататоров для пункционного доступа. Безусловно, этот факт сыграл решающую роль в развитии описанных осложнений со стороны раны правого бедра. Впоследствии мы больше не применяли подобную технику подключения, и соответственно, не сталкивались с аналогичными проблемами.

Представленное сообщение убедительно демонстрирует возможность успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве «моста» к трансплантации сердца. Однако, как видно из сообщения, мы столкнулись с рядом осложнений, которые привели к удлинению восстановительного периода. Тем не менее наши мероприятия сохранили жизнь пациенту и позволили успешно провести ТС. Таким образом, более широкое применение ЭКМО как альтернативы имплантируемым механическим устройствам, безусловно, расширит наши представления об этой процедуре и позволит спасти жизнь многим больным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Моисеев В.С., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д.* Болезни сердца: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008: 528:ил./225–227.
Moiseev V.S., Moiseev S.V., Kobalava Zh.D. Heart disease: Guide for physicians. M.: Medical News Agency, 2008: 528:ill./225–227.
2. *J Malcolm O.A., Salim Yusuf, Young J., Mathew J., Johnstone D., Avezum A., Lonn E., Pogue J. and Bosch J.* Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study // *Circulation*. 2003; 107: 1284–1290.
3. *Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Свободов А.А.* Системы вспомогательного и заместительного кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000: 14–17, 43–65.
Bokerija L.A., Shatalov K.V., Svobodov A.A. Circulatory support and substitution systems. M.: Publishing house SCCS of the A.N. Bakuleva Russian Academy of Medical Sciences, 2000: 14–17, 43–65.
4. *Anderson H., Steimle C., Shapiro M., Delius R., Chapman R., Hirschl R., Bartlett R.* Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure. *Surgery*. 1993; 114: 161–173.
5. ELSO General Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support (Extracorporeal Life Support Organization), April, 2009.
6. *Kolla S., Lee W.A., Hirsch R., Bartlett R.* Extracorporeal life support for cardiovascular support in adults // *ASAIO J*. 1996; 42: М. 809–819.
7. *Аверина Т.Б., Самуилова Д.Ш.* Что необходимо знать кардиологу об искусственном кровообращении? // *Креативная кардиология*. 2007; 1–2.
Averina T.B., Samuilova D.Sh. What you should know about the cardiologist extracorporeal circulation? // *Creative cardiology*. 2007; 1–2.
8. *Bartlett R.H., Gazzaniga A.B., Jefferies M.R.* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1976; 22: 80–93.
9. *J. Donald Hill, Thomas G. O'Brien, James J. Murray, Leon Dontigny, Bramson M.L., Osborn J.J. and Gerboide F.* Prolonged Extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): Use of Bramson Membrane Lung // *N. Engl. J. Med*. 1972; 286: 629–634.
10. *Morales D.L.S., Katharine A. Catanese, David N. Helman, Mathew R. Williams, Alan Weinberg, Daniel J. Goldstein, Eric A. Rose, Mehmet C. Oz.* Six year experience of caring for forty-four patients with left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2000; 119: 251.
11. *Matsumiya G., Saitoh S., Sawa Y.* Extracorporeal Assist Circulation for Heart Failure. Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan, 2009.
12. *Chung J.C., Tsai P.R., Chou N.K., Chi N.H., Wang S.S., Ko W.J.* Extracorporeal membrane oxygenation bridge to adult heart transplantation // *Clin. Transplant*. 2010 May-Jun; 24 (3): 75–80.
13. *Formicaa F., Avallib L., Colagrandea L., Ferroa O., Grecob G., Maggionib E. and Paolinia G.* Extracorporeal membrane oxygenation to support adult patients with cardiac failure: predictive factors of 30-day mortality // *CardioVasc Thorac Surg*. 2010; 10 (5): 721–726.
14. *Pagani F.D., Lynch W., Swaniker F., Dyke D.B., Bartlett R., Koelling T., Moscucci M., Deeb G.M., Bolling S., Monaghan H. and Aaronson K.D.* A Strategy to Optimize Survival and Resource Utilization Extracorporeal Life Support to Left Ventricular Assist Device Bridge to Heart Transplant // *Circulation*. 1999.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ СТЕРЕОТИПОВ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ (ИММУНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ)

Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О.
 Лаборатория биотехнологии стволовых клеток (зав. – проф. Н.А. Онищенко)
 ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
 Министерства здравоохранения РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва,
 Российская Федерация

Авторы обосновывают варианты иммунного реагирования организма при трансплантации органов существованием индивидуальных специфических программ реагирования на аллоантигены, которые, используя естественные активационные и тормозные механизмы, формируют различную степень устойчивости двух физиологических стереотипов «поведения иммунной системы» – эффекторного и толерогенного. Для идентификации индивидуального доминирующего стереотипа иммунного реагирования реципиента на трансплантат и прогнозирования изменений иммунного гомеостаза в организме авторы предлагают использовать показатели реактивности иммунной системы – консервативность и пластичность, которые могут быть выявлены подбором соответствующих биомаркеров. В настоящее время широко используется система маркеров, характеризующих воспалительные реакции (инфекции/воспаления), для выявления отторжения и сопутствующих осложнений. Для прогнозирования индивидуального доминирующего стереотипа реагирования при иммунологически спокойном течении посттрансплантационного периода авторы предлагают изучать систему информационно значимых клеточных маркеров адаптивного иммунитета и использовать их для формирования комплексных информативных иммуно-клеточных диагностических модулей.

Ключевые слова: стереотипы иммунного ответа, трансплантация органов, биомаркеры.

INDIVIDUAL STABILITY OF STEREOTYPES OF IMMUNE REACTING AND MODERN POSSIBILITIES OF THEIR DIAGNOSTIC IN ORGAN TRANSPLANTATION (IMMUNE-PHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF A PROBLEM)

Onischenko N.A., Artamonov S.D., Krashennnikov M.E., Bashkina L.V., Nicol'skaya A.O.
 Laboratory stem cells biotechnology (Head – prof. N.A. Onischenko) Academician V.I. Shumakov
 Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci,
 prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

The authors prove variants of immune reacting of a human organism in organ transplantation by existence of individual specific programs of reacting on alloantigens which, using natural activatory and inhibitory mechanisms, form various degree of stability of two physiological stereotypes of “behavior of immune system” – effectoric and tolerogenic. For identification of an individual predominant stereotype of recipient immune reacting on a graft and for forecasting changes of an immunological homeostasis in a human organism, authors suggest to use indexes of reactance of immune system – conservatism and plasticity which can be taped by selection of the conforming biomarkers. Now the system of markers characterizing inflammatory reactions (infections/inflammation) for recognition organ rejection and related complications, is widely used. For forecasting of an individual dominant stereotype of reacting in immunologically quiet post-transplant follow-up authors suggest to study a system of informative cellular markers of adaptive immunity and to use them for a formation of complex informative diagnostic immuno-cellular modules.

Key words: stereotypes of the immune reacting, organ transplantation, biomarkers.

За прошедшее десятилетие, после того как Национальный институт здоровья и Ассоциация по толерантности США в 2003 году призвали к активному внедрению толеризирующих методов в клиническую практику [1], определились основные направления разработки таких методов, появились некоторые успехи их клинического использования, но также возникли новые проблемы применения толерогенных протоколов ведения пациентов. По меткому выражению доктора P. Tzoufopoulos из центра в Майями (США), наблюдавшего около 7 лет 23 взрослых пациентов, выведенных на толерантность после пересадки печени, основной проблемой стали «бессонные ночи» [2]. Ограниченная практика использования протоколов толерогенного ведения пациента, слабая диагностика и значительные периоды времени пребывания пациента вне клиники, отсутствие критериев длительного прогноза состояния функции пересаженного органа при постоянно сохраняющейся вероятности отторжения органа в условиях отказа от иммуносупрессии не делают такой способ ведения пациента популярным у врачей. Между тем, судя по фактам, приведенным в указанной работе, за время наблюдения качество жизни обследуемых пациентов было явно лучше, чем у пациентов в контрольной группе с иммуносупрессией, а эпизодов хронического отторжения было достоверно меньше (без отторжения органа было 95% пациентов в группе с толерантностью и только 73% в группе с иммуносупрессией). Отмечено также, что 21 пациент из этого исследования вышли на толерантность с первой попытки, а двое пациентов решились на повтор процедуры после возвращения их на иммуносупрессию и вышли на толерантность со второй попытки. Вышеизложенные результаты убеждают, что «бессонные ночи», очевидно, стоили таких благоприятных результатов. Актуальность проблемы повышения длительности и качества жизни пациентов, особенно детей с пересаженным органом, делают подобные клинические испытания все более частыми [3]. Ниже приводим результаты одного из последних испытаний выведения на толерантность у детей после

пересадки печени, по результатам которого было впервые рекомендовано использование данного метода в клинической практике [4]. Напомним, что оперативная или устойчивая толерантность формируется естественным образом самим организмом пациента при отмене иммуносупрессии. В данном испытании дозы единственного иммуносупрессора – такролимуса ежегодно снижали на треть, при условии сохранения в конце года клинически стабильного состояния ребенка. Описываемое испытание было проведено несколькими центрами в США [4], в него по специальным критериям (возраст более 5 лет, хорошая функция пересаженной печени, отсутствие кризов отторжения в течение года, согласие родителей) отобрали 20 детей после пересадки левой доли печени и по принятому протоколу отмены иммуносупрессии вывели их на устойчивую (естественную) толерантность. Испытание было успешным у 12 детей (толорантность больше года), 8 детей вернули на прием иммуносупрессии в течение первых 9 месяцев. Во время испытания у толерантных детей было выполнено по четыре плановые пункции в течение 2 лет, не считая диагностических исследований, ферменты печени измерялись еженедельно или раз в месяц. Никто из детей не потерял пересаженный орган уже в течение нескольких лет после выведения на толерантность. Исследование ставит вопрос: как быть дальше? И позволит ли используемая диагностика заменить постоянную иммуносупрессию? Следует заметить, что в клинических испытаниях по выведению на толерантность четко прослеживается основной принцип – индивидуальный подход к пациенту. Между тем реализация такого подхода сопряжена в настоящее время с преодолением значительных диагностических, экономических и организационных проблем. Пути преодоления хотя бы части этих проблем связаны с развитием новых научных технологий в диагностике и в применении корректирующих воздействий на организм. Базовым объектом применения таких технологий является иммунная система реципиента, особенности функционирования которой сформировались под

Онищенко Нина Андреевна – проф., зав. лабораторией биотехнологии стволовых клеток ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Артамонов Сергей Дмитриевич* – к. м. н., с. н. с. той же лаборатории. *Крашенинников Михаил Евгеньевич* – к. б. н., с. н. с. той же лаборатории. *Башкина Людмила Валентиновна* – к. м. н., с. н. с. той же лаборатории. *Никольская Алла Олеговна* – к. б. н., с. н. с. той же лаборатории.

Для корреспонденции: Крашенинников Михаил Евгеньевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел.: 8 903 593 29 84. E-mail: krashen@rambler.ru

Onischenko Nina Andreevna – doct. of med. sci, Head of laboratory stem cells biotechnology Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Artemonov Sergey Dmitrievich* – cand. of med. sci, senior Research Fellow at the same lab. *Krashennnikov Mikhail Evgenievich* – cand. of biol. sci, senior Research Fellow at the same lab. *Bashkina Lyudmila Valentinovna* – cand. of med. sci, senior Research Fellow at the same lab. *Nicol'skaya Alla Olegovna* – cand. of biol. sci, senior Research Fellow at the same lab.

For correspondence: Krashennnikov Mikhail Evgenievich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: +7 903 593 29 84. E-mail: krashen@rambler.ru

воздействием индивидуальных наследственных характеристик индивида и прижизненного воздействия на него иммунозависимых факторов внешней среды.

I. ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ИММУНОЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ОРГАНИЗМЕ РЕЦИПИЕНТА

1.1. Реактивность как фактор индивидуального реагирования иммунной системы

Общеизвестно, что состояние иммунного гомеостаза в организме поддерживается за счет взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета, причем в адаптивном звене иммунитета баланс клеточно-молекулярного взаимодействия достигается с помощью активационных (эффektorных) и тормозных (толерогенных) механизмов.

Аналогичным образом гомеостаз в организме должен поддерживаться и при трансплантации органов, хотя биологически кажется противоестественным включение толерогенных механизмов на внедренный аллоантиген. Тем не менее следует признать, что толерантность является необходимым условием нормального функционирования иммунной системы, и степень участия этого механизма в поддержании гомеостаза при трансплантации органов, по-видимому, определяется индивидуально сложившимися способами реагирования иммунной системы на аллоантигенный стресс, которые сформировались в фило- и онтогенезе, а также в процессе жизни организма при его непрерывном взаимодействии с окружающей средой (на инфекции, антигены после переливания крови, вакцинации, беременности и др.). Современный опыт трансплантации органов подтверждает, что реципиенты действительно неодинаково реагируют на аллотрансплантат. После сравнительно короткого периода адаптации с помощью иммуно-супрессивных препаратов [5] одна часть реципиентов способна выйти на толерантность и не отторгать трансплантат при отмене иммуносупрессии (например, толерантность к трансплантату печени у детей достигает 60% [3, 4, 6], у взрослых – 20% [2, 7], тогда как у большей части реципиентов избежать отторжения удается лишь при постоянном применении медикаментозной иммуносупрессии [5, 8].

Анализ причин различного реагирования иммунной системы реципиентов на трансплантат заставляет нас связать их с индивидуально сложившейся в их организме реактивностью иммунной системы. Реактивность как биологическая категория представляет

собой защитно-приспособительное свойство организма индивидуально реагировать на воздействие факторов окружающей среды либо в сторону повышения восприимчивости к патогенным агентам, либо в сторону резистентности к ним. Оба направления реагирования, или оба стереотипа, определяются состоянием включающихся при этом регуляторных (защитных) механизмов: либо недостаточностью их функционирования, либо их усилением [9]. Применяя направленные регуляторные воздействия на эти механизмы, можно менять сложившиеся стереотипы поведения системы в организме, в том числе и иммунной системы. В зависимости от конкретной клинической ситуации, применяя чаще всего медикаментозные препараты, врач перепрограммирует сложившиеся стереотипы «поведения» иммунной системы, меняя их от консервативности реагирования к пластичности или обратно; иногда организм способен выбрать нужный стереотип сам, в других случаях необходимо найти способы помочь ему сделать это. Под консервативностью следует понимать исторически (эволюционно) сложившийся стереотип иммунного ответа (в нашем случае ответ на аллоантигены пересаженного органа активацией эффektorного звена); под пластичностью следует понимать способность иммунной системы перепрограммировать работу своих регуляторных механизмов под давлением информационной среды в сторону резистентности (толерантности). Обе категории реактивности – неотъемлемое свойство сложных живых систем (организмов). Практический смысл их использования для оценки состояния иммунной системы появляется лишь тогда, когда они становятся характеристикой стереотипа индивидуального иммунного ответа, что позволило бы с их помощью прогнозировать устойчивость (надежность) появления и сохранения естественной (оперативной) толерантности у конкретного пациента, например для оптимизации иммунокоррекции.

1.2. Физиологические принципы формирования стереотипов иммунного реагирования

В терминах современной информатики реакция клеток иммунной системы на восприятие текущей информации и сохраняющуюся в них индивидуальную память об антигене предполагает существование в организме специализированных структур и специализированных программ реагирования. Выполнение этих программ обеспечивает избирательные действия иммунной системы относительно каждого попадающего или имеющегося в организме антигена и формирует, таким образом, стереотип индивидуального иммунного реагирования каждого человека, определяя среди антигенов его «друзей и врагов».

Следует особо подчеркнуть, что индивидуальный стереотип иммунного реагирования на антиген в значительной степени определяется присутствием в организме клеток иммунологической памяти. Поэтому индивидуальный стереотип иммунологического реагирования можно характеризовать как результат возникновения и сохранения на длительный срок после взаимодействия клеток иммунной системы с антигеном соответствующих специализированных структур (стереотипов) и/или специализированных программ (динамических стереотипов), которые определяют характер (выживаемость) последующего реагирования организма на конкретный антиген.

Стереотипы иммунного реагирования большей частью представляют собой не что иное, как фенотипическое иммуно-клеточное проявление генетической памяти, выработанной в филогенезе либо в онтогенезе в предшествующие периоды жизни для сохранения целостности организма в рамках иммунного гомеостаза. При этом в геноме сохраняются не программы воспроизводства стереотипов иммунных реакций, а программы воспроизводства белков, составляющих основу структурных стереотипов, на основе которых формируются программы более сложных динамических стереотипов путем востребования информационных (сигнальных), функциональных и структурных белков в нужном месте, в необходимой последовательности, в нужное время и в необходимом количестве. Факты свидетельствуют, что сами гены у людей внутри вида отличаются слабо; гораздо сильнее различаются программы востребования аллельных вариантов генов, что определяет процентное соотношение вариантов одних и тех же функциональных белков и создает тем самым индивидуальные различия метаболизма, а следовательно, и фенотипические различия между людьми внутри вида. Ярким примером, сохранения генетической памятью стереотипов иммунологических структур в филогенезе служат, в частности, Толл-подобные рецепторы, имеющиеся как у человека, так и у всех позвоночных животных. Эти рецепторы способны распознать биологические молекулы большинства опасных патогенов [10], модифицируя реакцию на них в сторону эффекторного ответа, и тем самым осуществить выбор между толерантностью и эффекторным ответом в сторону эффекторного ответа, в том числе при отторжении пересаженного органа [11]. Примером генетически сохраненной программы иммунного ответа может служить различная чувствительность к инфекции *Leishmania major* – возбудителю лейшманиоза у двух линий мышей. Это очень популярная в экспериментальной иммунологии модель для изучения соотношения различных видов программ сохранения иммунологических стереотипов и программной пластичности [12, 13]. У одной из

линий – C57BL/6 – развивается Th1 – опосредованный клеточный ответ на инфекцию. Эта линия была резистентной к лейшманиозу. У другой линии мышей – BALB/C – вырабатывается Th2 – зависимый антительный ответ на патоген; животные этой линии погибают (*Leishmania major* для них смертельно опасна), и такой исход является ошибкой иммунитета. Но существуют ли механизмы, с помощью которых можно сломать (изменить, переключить) стереотипную программу реагирования на антиген? И тем самым преодолеть генетическую консервативность? Оказалось, что, воздействуя на дендритные клетки, ответственные за выбор специализации наивных Т-лимфоцитов – хелперов, определяющих тип иммунного ответа (гуморального или клеточного), можно инициировать изменения стереотипной программы, провоцируя в чувствительной линии мышей собственный клеточный ответ на возбудитель лейшманиоза, который делает животных резистентными к заболеванию. Более того, оказалось, что, ликвидировав клетки выработанной Т-лимфоцитарной хелперной памяти, можно снова вернуть мышей в прежний стереотип, вызывающий гибель животного [14, 15]. Примером слома (нарушения) стереотипной, жестко контролирующей физиологический аутоиммунитет программы толерантности являются аутоиммунные заболевания. Показано, что к таким сломам имеется генетическая предрасположенность, и связана она со многими генами. Снижение барьера надежности стереотипа, допустим, к заболеванию сахарным диабетом первого типа у детей-европейцев, связано в первую очередь с определенными аллельными вариантами генов главного комплекса гистосовместимости второго класса DR3/DR4, DQ2/DQ8. Однако генетическая предрасположенность у людей к аутоиммунному диабету реализуется лишь в небольшом проценте случаев, и только если в анамнезе действовали разрешающие факторы среды, которые способствовали заболеванию (например, перенесенное матерью заболевание во время беременности), так как привели к уменьшению высоты барьера надежности толерантного стереотипа. По статистике, люди, не имеющие генов предрасположенности к сахарному диабету (японцы или китайцы), диабетом I типа болеют очень редко [16].

Приведенные примеры показывают, что репертуары индивидуально сложившихся стереотипов иммунного реагирования в организме могут не только длительно сохраняться и поддерживаться, но и изменяться под воздействием поступающей и меняющейся информации из окружающей среды. В результате наряду с консервативными программами (стереотипами) иммунного реагирования в организме проявляются новые стереотипы, опирающиеся на существующие стереотипные программы, от-

ответственные за иммунную пластичность, назначение которых – уравновешивать консервативность сложившихся стереотипов иммунной памяти. Использование множественных параллельных и альтернативных вариантов реагирования в большинстве случаев дает выигрыш при адаптации к быстро меняющимся условиям среды. Пластичность чаще всего необходима при тонких настройках регуляции, когда требуется программа адаптации и коррекции. Потребность в иммунной пластичности всегда существует при текущем непрерывном взаимодействии организма с окружающей информационной средой. Например: выработка толерантности к микробам-комменсам кишечника, вирусоносительство, вынашивание плода при беременности и т. д. В то же время пластичность может являться и основой патологии и нежелательных реакций. Так, превращение Т-лимфоцитов – регуляторов, обеспечивающих толерантность по аутоантигенам, в Th17-хелперы стимулирует быстрый эффекторный ответ по конкретному антигену, что является, по современным представлениям, одной из основных причин аутоиммунных заболеваний, а также одной из причин развития хронического отторжения пересаженного органа [17, 18].

Программы пластичности, реагируя на информацию среды, под контролем памяти формируют опережающий ответ, используя принципы текущего прогноза и коррекции по промежуточному результату, что является общим принципом использования памяти в работе интегративных систем, в том числе в работе иммунной и центральной нервной системы [19]. Как прямую аналогию можно использовать принципы нашего поведения при передвижении: используя долговременную память, мы при получении информации из внешней среды осуществляем текущий прогноз, на основании его включаем опережающие программы коррекции стереотипа и пластично решаем проблемы, обходя препятствия. Таким образом, существование стереотипных программ пластичности представляет собой резерв имеющихся в организме возможностей регуляции иммунного статуса, которые могут быть задействованы для выведения иммунной системы реципиента на толерантность к аллоантигенам. Включение в организме программ пластичности для регуляции иммунного статуса, очевидно, основано на использовании уже готовых, ранее наработанных, индивидуальных стереотипов, так как иммунная система как часть гомеостаза организма должна поддерживать баланс программ, обеспечивающих необходимые соотношения между активационными и тормозными механизмами, где основной критерий – максимально эффективное сохранение целостности системы.

В то же время в разных организмах варианты наработанных программ разные, о чем свидетельс-

твует приведенный выше пример с чувствительностью к лейшмании у разных линий мышей, а среди вариантов стереотипов существует иерархия, есть базовые варианты, доминирующие в данном организме, но отсутствующие в другом. Поэтому индивидуальные особенности соотношения программ пластичности и консервативности служат пока непреодолимым препятствием для выработки надежной характеристики сложившегося в организме стереотипа индивидуального иммунного реагирования на конкретный антиген.

Между тем контроль над процессами иммунного реагирования для обеспечения текущего и долгосрочного прогноза, а также управление активностью иммунного ответа стали основной проблемой трансплантологии, перед которой на современном этапе стоит задача обеспечения индивидуального подхода к назначению, изменению (коррекции) или отмене иммуносупрессивной терапии на фоне клинически спокойного течения посттрансплантационного периода. Однако в настоящее время информация для изменения протокола иммуносупрессии обычно поступает слишком поздно в виде осложненного течения посттрансплантационного периода [20].

1.3. Иммунобиологические закономерности формирования стереотипов иммунного реагирования при трансплантации

Пересадка органов инициирует иммунный конфликт между организмом реципиента и донорским органом, который без адекватной иммуносупрессии заканчивается развитием эффекторного ответа и отторжением органа. Однако отмечено, что при пересадках печени у реального процента пациентов (примерно у 20% взрослых и 60% детей) при грамотно проведенной иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде (до 6 месяцев) формируется стереотип так называемой спонтанной оперативной толерантности, при котором иммуносупрессивные препараты можно отменить без последующего отторжения органа. Между тем в основном в первые три месяца после пересадки эпизоды острого отторжения органа во многих случаях неизбежны. Они отмечаются в среднем в 50% наблюдений [7], и для их возникновения существует несколько основных причин.

1. Массовая гибель клеток, связанная с хирургическим вмешательством, ишемией и реперфузией пересаженного органа. Эти процессы активируют систему врожденного иммунитета, создавая в организме провоспалительную информационную среду [11, 21].

2. Наличие лейкоцитов-пассажира – профессиональных антигенпрезентирующих, в основном дендритных, клеток донора. У антигенпрезенти-

рующих клеток (АПК) донора и реципиента имеет место разное генетически обусловленное строение белковых молекул HLA, на которых презентуются антигены Т-лимфоцитам. Поэтому АПК донора и реципиента презентуют Т-лимфоцитам реципиента разные процессированные антигенные пептиды, полученные из одних и тех же белков, все равно, донора или реципиента, так как белки внутри вида мало чем отличаются у донора и реципиента [22, 23]. Донорские АПК обеспечивают презентацию большинства аллоантигенов, процессированных из белков донора или реципиента наивным CD4 и CD8 Т-лимфоцитам реципиента, тем самым вызывая реакцию классического острого отторжения по прямому метаболическому пути. Донорские АПК живут в организме реципиента 3–6 месяцев, определяя кривую вероятности острого отторжения по прямому метаболическому пути.

3. Наличие клеток памяти, которые, по последним данным, играют значительную роль в развитии острого отторжения органа, образуя так называемую гетерологическую, или анамнестическую, составляющую прямого метаболического пути отторжения [24–26]. Эти клетки запускают ранний деструктивный ответ, начинающийся уже в течение первых суток, в отличие от классического иммунного ответа, развивающегося через 4–6 дней [27]. Ранний ответ вызван клетками памяти, сохранившимися после перенесенных инфекций, прививок, переливания крови, беременности и т. п., и перекрестно распознающими аллоантигены трансплантата. По динамике он может быть и классическим сверхострым отторжением, однако часто, к примеру, до 38% [28] в исследуемой группе с пересадкой почки, ответ оказывается менее интенсивным, и это вызвано наличием низкоаффинно распознающих аллоантиген лимфоидных клеток памяти.

Итак, в раннем посттрансплантационном периоде развитие реакции классического острого отторжения наступает в результате презентации донорскими АПК процессированных ими антигенов из белков донора или реципиента наивным CD4 и CD8 лимфоцитам реципиента. Часть аллоантигенов (до 10%) не имеет тимусной центральной толерантности, которая есть на аутоантигены (рестрикция по HLA). Вследствие этого они являются «чужими» для организма реципиента, и лимфоциты, примированные этими антигенами с помощью донорских АПК, организуют эффекторный ответ на аллоантигены, представленные на молекулах HLA первого класса клеток пересаженного органа [29]. Фактически в организме воспроизводится стереотип иммунного реагирования, сходный со стереотипом на вирусную агрессию. Другими словами, иммунная система в условиях провоспалительной среды и презентированных на клетках трансплантата аллоантигенах

воспринимает их как бы зараженными вирусом. Такова иммунологическая основа развития прямого метаболического пути отторжения трансплантата. Как показали исследования последних лет, лейкоциты-пассажиры (АПК донора), вышедшие из трансплантата, могут из-за нарушения нормальной циркуляции лимфы контактировать с CD8 Т-лимфоцитами резидентной памяти из других органов. В результате распознавание ими аллоантигенов на АПК донора может приводить к изменению их трафика и к хоумингу этих Т-клеток тканевой (резидентной памяти) в пересаженный орган, следствием чего становится усиление реакции отторжения. Этот дополнительный компонент прямого пути отторжения получил название анамнестической, или гетерологической, составляющей [26].

Большинство Т-лимфоцитов реципиента, имеющих хоуминг в пересаженный орган и основное место пребывания в нем, удаляются вместе с аналогичным реципиентским органом, и поэтому не участвуют в реакциях отторжения. В случае прямого распознавания аллоантигенов на клетках эндотелия донорского органа (комплекса молекулы HLA I класса с аллоантигенным пептидом) наивными Т-лимфоцитами реципиента, имеющимися в циркуляции, происходит анергия и затем гибель апоптозом этих наивных Т-лимфоцитов из-за недостатка ко-стимулирующих молекул [30, 31]. Поэтому при грамотно проведенной иммуносупрессии в организме не сохраняется стереотип клеток высокоаффинной иммунологической памяти и после регенерации органа, а также элиминации АПК донора (вероятность острого отторжения как раз характеризует срок их жизни), процесс распознавания донорских антигенов и формирование иммунного стереотипа начинается как бы заново. Именно на этом новом (спустя 6 мес. после трансплантации) этапе создаются условия для формирования толерогенного стереотипа иммунного реагирования.

Известно, что АПК реципиента способны по определению презентировать только пептидные аутоантигены, процессированные как из белков донора, так и реципиента, но при условии, что у донорского органа отсутствуют белки, которых нет у реципиента, либо в сходных белках нет иммунологически значимой разницы. Активация непрямого метаболического пути отторжения связана с презентацией в значительном количестве на поверхности АПК реципиента только аллоантигенов, процессированных из белковых молекул HLA клеток пересаженного органа. Если встречаются другие отличия в белках донорского органа и реципиента (они составляют около 0,1% всего генетического материала) [22], то из отличающихся иммуногенных белков донора процессируются так называемые малые (слабые) аллоантигены. Презентация таких типов аллоанти-

генов АПК реципиента активирует классический непрямой метаболический путь отторжения, чаще всего хронического, клинически значимого в основном после острого периода и в отдаленные сроки.

На этом этапе для активации гетерологических клеток памяти и вновь образовавшихся лимфоцитов памяти непосредственно к антигенам донора бывает достаточно презентации аллоантигена на непрофессиональных АПК, которыми могут стать неиммунные клетки донорского органа, например, эндотелий сосудов или эпителий желчных протоков и т. п. [32], так как эти клетки слабо нуждаются в костимуляции [33], при особых условиях провоспалительной иммунной среды. Клетки памяти, как показано в работе [34], устойчивы к стероидам, что обычно бывает при позднем остром отторжении. После острого периода ксеноантигены, естественно, могут также поступать в составе белков-патогенов и вызывать перекрестную реакцию с аллоантигенами, так как в организме постоянно остаются те наивные лимфоциты, которые могут перекрестно распознавать и антигены вируса, и аллоантигены, представленные на молекулах HLA первого класса на соматических клетках пересаженного органа. Этот механизм перекрестного иммунного ответа, вызывающий при сохранении клеток памяти хроническое отторжение, длительно сохраняется наряду с классическим непрямым путем отторжения [29]. Клетки памяти по аллоантигенам могут либо удаляться современной иммуносупрессией [25], либо спонтанно регулироваться самим организмом, с помощью наследственно сложившегося стереотипа пластичности с развитием толерантности. Очевидно, во всех случаях после острого периода картина иммунологического статуса будет определяться соотношением и устойчивостью сложившихся стереотипов. Они, как показывает практика, разные не только для реципиентов, но и для разных органов. Так, при пересадке почек развитие толерантности у реципиентов в условиях применения современных методов иммуносупрессии составляет менее 1% от всей популяции [7], тогда как при пересадке печени достигает 20% и более. Наиболее выражена возможность выработки оперативной толерантности у детей с пересадкой печени [3, 35].

Однако для выявления таких реципиентов и оправданного отказа от иммуносупрессивной терапии необходима надежная диагностика выработки устойчивого толерогенного стереотипа у реципиентов с трансплантированными органами.

II. ДИАГНОСТИКА ДОМИНИРУЮЩЕГО СТЕРЕОТИПА ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ НА ТРАНСПЛАНТАТ

Многочисленные маркеры, предназначенные для оценки индивидуальных динамических харак-

теристик иммунологического статуса у пациентов с трансплантацией органов, проходят испытания в ведущих клиниках мира. Однако пока не была доказана их пригодность для индивидуального контроля доминирующего стереотипа у реципиентов. Пока единственно реальным диагностическим методом, который не вызывает сомнения, остается гистологическое и иммуногистологическое исследование биоптата из трансплантата. Только с результатами его исследования, и естественно, с функцией пересаженного органа коррелирует информативность всех прочих биомаркеров. Отсюда термин «пункционно подтвержденное отторжение» [36]. Между тем из-за рисков, связанных с выполнением пункционной биопсии, эту манипуляцию проводят нечасто, преимущественно в диагностических целях и совсем редко в плане прогнозирования дальнейшей судьбы трансплантата (плановые исследования). Этим объясняется, что во многих случаях только резкий подъем концентрации маркерных ферментов трансплантата в крови после его пересадки служит основанием для вмешательства в текущий протокол ведения пациента [37, 38].

В то же время разработка систем надежных показателей по результатам исследования крови продолжается [39–44], так как кровь в клиническом плане наиболее доступная и насыщенная информационной среда, а индустрия современной диагностики имеет практически неограниченные возможности, так как позволяют определить в крови концентрацию практически любой значимой молекулы [41].

Однако многочисленные способы диагностики с применением моноклональных антител (методы ELISA, ELISPOT или цитофлуориметрия) или диагностики генетическими методами с помощью ПЦР для обнаружения конкретных информационных ДНК и РНК практически еще не вошли в клиническую практику трансплантологии в качестве протокольных методов, так как до настоящего времени не найдены информационно значимые маркеры для диагностики и прогноза состояния трансплантата. Между тем выигрыш при выявлении таких маркеров, в частности для прогнозирования возможности создания толерантности к трансплантату печени у детей, может быть велик [4].

Используемые в настоящее время диагностические маркеры могут быть разделены на несколько групп.

2.1. Маркеры метаболизма в трансплантате

Маркеры метаболизма в трансплантате отражают связь между нарушением метаболизма и развитием дисфункции трансплантированного органа, т. е. служат маркером его отторжения. Идеальным вариантом такого маркера может служить недав-

но показанная в эксперименте связь концентрации цитрулина в крови и острого или хронического отторжения при интестинальной и мультивисцеральной пересадке органов [43]. Установлена критическая концентрация цитрулина для острого (10 мкМ/л) и для хронического (20 мкМ/л) отторжения. Определение таких или подобных маркеров при толерантном ведении реципиента можно было бы использовать для индивидуального контроля с помощью прибора типа глюкометра, применяемого больными с диабетом. Воплощение на практике идеи индивидуального контроля самим пациентом метаболической функции пересаженного органа, как первого и основного доклинического показателя, может оказаться полезной при толерантных протоколах ведения реципиента или при назначении им индивидуальной непостоянной иммуносупрессии.

2.2. Клеточные маркеры (лимфоциты), специфические по антигену, или метод ELISPOT

Метод представляет собой современное воплощение в клинике известной реакции взаимодействия клеток в смешанной культуре лимфоцитов донора и реципиента. Метод устанавливает количество в крови эффекторных и регуляторных лимфоцитов, специфических по аллоантигенам, на сто тысяч клеток в лунке и тем самым позволяет судить о доминирующем стереотипе иммунного реагирования в организме. Метод требует наличия донорских антигенов, что не составляет проблемы при пересадке органа от живого донора и требует забора и хранения донорской крови при пересадке трупного органа [28]. Полагают, что сочетанное измерение в крови соотношения конкретных иммунных клеток, отражающих надежность сохранения стереотипов иммунного статуса и показателей антигенспецифического взаимодействия у конкретного пациента (наличие клеток памяти на аллоантигены и профиль производимых ими цитокинов, в частности таких, как интерферон гамма или интерлейкин-10), измеренные методом ELISPOT, могут дать надежный протокол конкретных действий с высокой предсказуемостью результатов и на длительные сроки [28, 38, 44].

2.3. Системные маркеры иммунного статуса

Это самая сложная система маркеров, так как ее назначение не столько диагностировать текущее состояние системы взаимодействия пересаженного донорского органа и организма реципиента, сколько прогнозировать динамику (устойчивость) этого взаимодействия на длительный срок. Прогнозирование

при использовании толерогенных протоколов ведения реципиентов должно обязательно опираться на вызывающую доверие систему показателей, так как в противном случае вышеописанная ситуация «бессонных ночей» будет сохраняться. В настоящее время поиск системных информативных показателей ведется в рамках методов геномики и протеомики. В геномике определение склонных к толерантности больных уже называют получением «отпечатков пальцев» или «подписью» толерантности [40], имея в виду набор тех генетических признаков, который присущ толерантным пациентам [45]. В рамках протеомики такие системы менее разработаны, однако работы в этой области активно ведутся [42]. Одной из таких систем, использующих растворимые показатели крови, является системная оценка воспалительной реакции организма.

2.3.1. Использование биомаркеров системной воспалительной реакции организма

В цикле работ, выполненных под руководством проф. О.П. Шевченко, подробно изучена диагностическая значимость главным образом провоспалительных маркеров (маркеров системной воспалительной реакции), коррелирующих с отторжением трансплантата, инфекцией, воспалением и развитием осложнений, например, с развитием васкулопатии трансплантированного сердца [46–51]. В этих работах, а также в исследованиях других авторов [52, 53] показано, что информационно значимыми при трансплантации сердца, печени и почек являются такие маркеры, как неоптерин (НП), секретиремый макрофагами, белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок – СРБ, церуллоплазмин), растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L), являющаяся членом суперсемейства TNF и секретируемая в кровотоке активированными Т-клетками и тромбоцитами, растворимая форма рецептора CD30 (sCD30), являющегося членом суперсемейства рецептора TNF, секретируемого активированными Т-лимфоцитами. Впервые в работах О.П. Шевченко была показана маркерная и информационно значимая роль PAPP-A-протеина плазмы А, ассоциированного с беременностью и представляющего собой цинк-содержащую металлопротеиназу, которая активирует инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) и характеризует активность процессов эндогенной деструкции тканей; показана также значимая роль плацентарного фактора роста PIGF, являющегося представителем суперсемейства эндотелиальных факторов роста (VEGF), который, как и при атеросклерозе, инициирует воспалительный процесс в сосудистой стенке [54].

Анализ этих и ряда дополнительных маркеров, в частности проатерогенных и тромбогенных маркеров – АЛК – на антитела к кардиолипину,

маркер ГЦ – гомоцистеина, маркер SVCAM-1 со- судистых молекул клеточной адгезии, маркеров Fas- опосредованного апоптоза (sFas/ sFasL) и т. д. позво- лил установить высокую информативность этих показателей как при диагностике особенностей исходного состояния реципиентов (у значительной части больных в предтрансплантационном периоде уже повышен уровень провоспалительных марке- ров), так и в диагностике рисков развития отторже- ния и других осложнений на разных сроках пост- трансплантационного периода. Так, при развитии отторжения и/или инфекционных (вирусных) ос- ложнений повышаются значения провоспалитель- ных (СРБ, НП) маркеров; при развитии васкулопа- тии или болезни коронарных артерий трансплантата сердца повышаются не только провоспалительные, но и проатерогенные и протромбогенные марке- ры (АЛК, ГЦ, SVCAM). Повышенный уровень sCD40L ($\geq 0,32$ нг/мл), PAPP-A (≥ 11 мМЕ/л) и PIGF (≥ 12 пг/мл) у больных до и в первый год после трансплантации сердца коррелирует с риском ран- него развития васкулопатии пересаженного сердца, а также с развитием рестеноза после ангиопласти- ки коронарных артерий трансплантата. Между тем, несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность этих маркеров, а также диагно- стическую значимость результатов, полученных с их помощью при развитии провоспалительных ослож- нений, используемый набор провоспалительных маркеров при раздельном анализе их в условиях клинически спокойного течения посттранспланта- ционного периода, и тем более в отдаленные сроки, не позволяет пока с требуемым уровнем достовер- ности индивидуально прогнозировать судьбу транс- плантата и вносить изменения в протокол терапии реципиента иммуносупрессантами. Однако исполь- зование этой группы взаимосвязанных показателей и показателей, изученных другими высокотехноло- гическими методами, должно служить разработке информационно более значимого суммарного сис- темного показателя, прогнозирующего формирова- ние и степень устойчивости толерантности реципи- ента к пересаженному органу.

В основу разработки суммарного системного прогностического показателя, как мы полагаем, должен быть положен принцип отбора показателей, характеризующих индивидуальный доминирую- щий стереотипный ответ на конкретный антиген (или антигены). Аналогом такого показателя может являться индекс отторжения при оценке пункции по Банфффу, который в баллах (от 0 до 9) характеризует степень серьезности отторжения по совокупности параметров воспаления, и это делает его пригодным для принятия решения [55]. Индекс отторжения ха- рактеризует уже сложившуюся ситуацию, тогда как индекс доминирующего индивидуального стерео-

типного ответа, или прогностический индекс, дол- жен оценивать риски отторжения у конкретного па- циента и быть основой прогноза. Поскольку вывод пациента на оперативную толерантность обычно осуществляют через несколько лет после переса- дки органа, то динамический анализ биомаркеров за весь период после пересадки, отражающий индиви- дуальную историю изменения иммунного статуса по аллоантигенам, должен стать основой составле- ния прогностического индекса.

2.3.2. Поиск информативных биомаркеров среди показателей адаптивного иммунитета для диагностики и прогнозирования судьбы трансплантата. Принцип функционального модуля

Поиск в крови информационных клеточных био- маркеров, позволяющих оценивать степень актив- ности эффекторных и регуляторных иммунных кле- ток в трансплантате, представляется в настоящее время достаточно сложной задачей, так как конт- роль этих клеток проводится на фоне длительного применения иммуносупрессорных препаратов, пре- вращающих воспаление (хроническое отторжение) в местный вялотекущий процесс. В таких условиях наибольшую информационную значимость приоб- ретают исследования по разработке функциональ- ного модуля.

Понятие функционального модуля было введено [56], когда стало очевидно, что прежняя теория ре- гуляции иммунного ответа, определяющую роль в которой играло отношение Th1/Th2-хелперов, рух- нула под напором новых фактов, полученных сов- ременными методами исследования. Субпопуляци- онный состав Т-хелперных клеток оказался намного больше, и возможно, что они еще не все охарактери- зованы к настоящему времени. Кроме того, в пуле Т-лимфоцитов, характеризуемых маркером CD4, в 1995 году была идентифицирована принципиально иная группа клеток, названных Т-регуляторы. Эти клетки ответственны за поддержание толерантно- сти, и в настоящее время их имеется уже несколько субтипов [57]. Лимфоциты с маркером CD8 и В-лим- фоциты сохраняют свои позиции основных эффек- торных клеток, однако появляется все больше работ о субпопуляциях среди этих клеток с регуляторны- ми свойствами [58]. Кроме того, среди лимфоцитов с маркером CD4 находят субпопуляции, имеющие в цитозоле гранзимы и перфорин [59], т. е. фактически CD4-киллеры. Все эти находки органично привели разработчиков функционального диагностического модуля [56] к возникновению потребности совмести- ть каждый фенотип Т-клеток или каждый Т-лим- фоцитарный модуль с выполняемой ими специфи- ческой функцией (реакцией) в иммунном ответе, обеспечивающей или регуляторную функцию (на-

пример, Т или В-лимфоцитарную помощь или супрессию), или эффекторную функцию против различных типов патогенов (инфекционных агентов) [56]. Описание функции каждого модуля потребовало включения молекулярных и клеточных характеристик его, в терминах поляризованных маркеров, таких как индуцирующие дифференцировку и созревание цитокины, факторы транскрипции, рецепторы хоуминга, клетки мишени, а также перекрестная связь с другими иммунными или тканевыми клетками. По мнению авторов, каждый из показателей, характеризующих функциональный модуль, является существенным для специфического типа иммунного ответа, и поэтому, как мы полагаем, может быть использован не только в борьбе с инфекциями.

Привлекательность идеи использования соотношения функциональных модулей в качестве биомаркеров при прогнозировании иммунных стереотипов и эффективном вмешательстве в трансплантологии очевидна, и современные методы позволяют это сделать. Цитофлуориметрически можно охарактеризовать четыре-пять функционально значимых молекул на поверхности клетки и количественно определить соотношение клеток в одной пробе крови. Технология получения антител на магнитных бусах (шприц с пробой крови помещается в кольцевой магнит, и клетки, прилипшие к стенкам, затем смываются) позволяет сделать процедуру определения модулей в пробе крови еще более точной за счет комплексной характеристики клеток методами цитофлуориметрии, ПЦР (в его пригодных для клинического использования вариантах, допустим, таких как Epigenetic Immune Lineage Analysis (EILA) [60] и ELISPOT, уже в конкретном пуле клеток. Очень привлекательна идея использовать маркеры хоуминга в конкретный регион (орган) организма, что позволяет отличать в крови лимфоциты из печени или почек от лимфоцитов кишечника [61]. Клеточные маркеры рецепторов к цитокинам, а также измерение внутриклеточно синтезирующихся цитокинов, могут также свидетельствовать о событиях в органе, так как характеризуют информационную среду в органе, где цитокины выделяются паракринно. Существование маркеров зрелости лимфоцитов, таких как CD45RO – маркер клеток памяти, CD45RA-маркера наивных лимфоцитов у человека, маркеров активности лимфоцитов, таких как CD25, или CD127-маркеров дендритных клеток и пр., позволяют приступить к реализации идеи создания протокольных биомаркеров – информативных иммуно-клеточных функционально-диагностических модулей, которые будут определять тактику ведения пациентов с пересаженным органом.

Став частью протокола ведения пациента на длительных сроках, эти диагностические и прогностические методы позволят снять постоянный стресс

«бессонных ночей» и у пациента, и у ведущего его врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Варианты иммунного реагирования, выявляемые при трансплантации органов, особенно на отдаленных сроках, являются результатом сочетанного воздействия индивидуально сложившихся наследственных характеристик индивида и прижизненного воздействия на него факторов внешней среды (*surgiculum vitae*). Под влиянием указанных причин в организме формируются индивидуальные специфические программы реагирования на аллоантигены, которые, используя естественные эволюционно выработанные активационные и тормозные механизмы, формируют различную степень устойчивости двух физиологических стереотипов «поведения иммунной системы» – эффекторного и толерогенного.

Для характеристики индивидуального доминирующего стереотипа и прогнозирования устойчивости, прежде всего толерантного стереотипа, предложено использовать показатели реактивности иммунной системы – консервативность и пластичность. Среди многочисленных диагностических маркеров, индивидуального доминирующего стереотипа наибольшую информационную значимость должны приобрести: биохимические маркеры, маркеры генной экспрессии, и маркеры функциональных клеточных модулей, связанных с регуляторным и эффекторным звеном в популяции CD4-T-лимфоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sayegh M.H., Carpenter C.B.* Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises. 2004 // *The New England Journal of Medicine*. 2004; 26; 351: 2761–2766. Phillip Scott 2005.
2. *Tryphonopoulos P., Ruiz P., Weppler D.* Long-term follow-up of 23 operational tolerant liver transplant recipients // *Transplantation*. 2010 Dec 27; 90 (12): 1556–1561.
3. *Hubscher S.* What Does the Long-Term Liver Allograft Look Like for the Pediatric Recipient? // *Liver Transplantation*. 2009; 15: S19–S24.
4. *Feng S., Ekong U., Lobritto D.* Complete Immunosuppression Withdrawal and Subsequent Allograft Function Among Pediatric Recipients of Parental Living Donor Liver Transplants // *JAMA*. January 18, 2012; 307 (3): 283–293.
5. *Sommerer C., Giese T., Meuer S., Zeier M.* Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor therapy: Is there a clinical benefit? // *Nephro. Dial. Transplant*. 2009; 24: 21–27.
6. *Nafady-Hego H., Li Y., Ohe H., Zhao X., Satoda N.* The Generation of donor-specific CD4+CD25+CD45RA+ naive regulatory T-cells in operationally tolerant patients

- after pediatric living-donor liver transplantation // Transplantation. 2010; 90: 1547–1555.
7. *Girlanda R., Kirk A.D.* Frontiers in Nephrology: Immune Tolerance to Allografts in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2242–2251.
 8. *Starzl T.E., Lakkis F.G.* The Unfinished legacy of liver transplantation // *Emphasis on Immunology Hepatology.* 2006; 43: 151–163.
 9. *Kryzhanovsky G.N.* The Basis of common pathophysiology. M.: Med. inform agency, 2011: 252.
 10. *Jin Bo, Sun Tao, Yu Xiao-Hong* The Effects of TLR Activation on T-Cell Development and Differentiation // *Clinical and Developmental Immunology 2012 Volume 2012*, Article ID 836485: 32.
 11. *Alegre M.-L., Goldstein D.R. and Chong A.S.* Toll-like receptor signaling in transplantation // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2008 August; 13 (4): 358–365.
 12. *Louis J., Gumy A., Voigt H.* Experimental cutaneous Leishmaniasis: a powerful model to study *in vivo* the mechanisms underlying genetic differences in Th subset differentiation // *European J. of Dermatology.* 2002; 12 (4): 316.
 13. *Scott P.* Immunologic memory in cutaneous leishmaniasis // *Cell. Microbiol.* Dec. 2005; 7 (12): 1707–1713.
 14. *Okwor I., Liu D., Beverley S.M., Uzonn J.E.* Inoculation of killed *Leishmania major* into immune mice rapidly disrupts immunity to a secondary challenge via IL-10-mediated process // *PNAS.* 2009 August 18; 106 (33): 13951–13956.
 15. *Colpitts S.L., Scott P.* The early generation of a heterogeneous CD4+ T-cell response to *Leishmania major* // *J. Immunol.* 2010. August 15; 185 (4): 2416–2423.
 16. *Van Belle T.L., Coppieter K.T., Von Herrath M.G.* Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology and Therapeutic Strategies // *Physiol. Rev.* 2011; 91: 79–118.
 17. *Heidt S., San Segundo D., Wood K.J.* The impact of TH17 cells on transplant rejection and the Induction of tolerance // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2010. August; 15 (4): 456–461.
 18. *Seetharama A., Venkataswarup T., Mohanakumar T.* Alloimmunity and autoimmunity in chronic rejection // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2010. August; 15 (4): 531–536.
 19. *Dudai Y.* Predicting not to predict too much: how the cellular machinery of memory anticipates the uncertain future // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2009; 364: 1255–1262.
 20. *Gautier S.V.* Immunosuppression at transplantation of solid organs. M.: Triada, 2011: 470.
 21. *Zhai Y., Busuttill R.W. and Kupiec-Weglinski J.W.* Liver Ischemia and Reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms of Innate-Adaptive Immune-Mediated Tissue Inflammation // *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 1563–1569.
 22. *Mullally A., Ritz J.* Hematopoietic stem cell transplantation Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic // *Blood.* 2007, 15 February; 109, Number.
 23. *Keller M.R., Burlingham W.J.* Loss of tolerance to self after transplant *Semin Immunopathol.* 2011 March; 33 (2): 105–110.
 24. *Ford M.L., Kirk A.D., Larsen C.P.* Donor-Reactive T-Cell Stimulation History and Precursor Frequency: Barriers to Tolerance Induction // *Transplantation.* 2009 May 15; 87 (9 Suppl): S69–S74.
 25. *Krummey S.M., Ford M.L.* Heterogeneity within T-Cell Memory: Implications for Transplant Tolerance // *Front Immunol.* 2012; 3: 36–42.
 26. *D'Orsogna L.J., Roelen D.L., Doxiadis I.I.N., Claas F.H.J.* TCR cross-reactivity and allorecognition: new insights into the immunogenetics of allorecognition *Immunogenetics.* 2012; 64: 77–85.
 27. *Page A.J., Ford M.L., Kirk A.D.* Memory T-Cell-Specific Therapeutics in Organ Transplantation // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2009 December; 14 (6): 643–649.
 28. *Augustinea J.J., Siua D.S., Clementeb M.J.* Pre-Transplant IFN- γ ELISPOTs Are Associated with Post-Transplant Renal Function in African American Renal Transplant Recipients // *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1971–1975.
 29. *Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A.* Viral Infection: A Potent Barrier to Transplantation Tolerance // *Clinical and Developmental Immunology*, 2008, Article ID 742810, 14 pages doi:10.1155/2008/742810.
 30. *Benseler V., Warren A., Vo M.* Hepatocyte entry leads to degradation of autoreactive CD8 T cells // *PNAS.* October 4, 2011; 108 (40): 16735–16740.
 31. *Von Oppen N., Schurich A., Hegenbarth S.* Systemic Antigen Cross-Presented by Liver Sinusoidal Endothelial Cells Induces Liver-Specific CD8 T-Cell Retention and Tolerization // *Hepatology.* 2009; 49: 1664–1672.
 32. *Crispe N.I.* Liver Antigen-Presenting Cells // *Hepatology.* 2011 February; 54 (2): 357–365.
 33. *Jones N.D.* Memory T cells: How might they disrupt the induction of tolerance? // *Transplantation.* 2009 May 15; 87 (9 Suppl): S74–S77.
 34. *Pearl J.P., Parris J., Hale D.A.* Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant-cell type following antibody-mediated T-cell depletion // *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 465–474.
 35. *Ohe H., Waki K., Yoshitomi M.* Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match // *European Society for Organ Transplantation.* 2012; 25: 97–106.
 36. *Kurian S.M., Heilman R., Mondala T.S.* Biomarkers for Early and Late Stage Chronic Allograft Nephropathy by Proteogenomic Profiling of Peripheral Blood. *PLoS ONE.* July 2009; 4, Issue 7, e212, 1–11.
 37. *Demetris A.J., Lunz J.G., Randhawa P.* Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective 2008 *European Society for Organ Transplantation.* 2009; 22: 120–141.
 38. *Reding R., Gras J., Truong D.Q.* The Immunological Monitoring of Alloreactive Responses in Liver Transplant Recipients: A Review // *Liver Transplantation.* 2006; 12: 373–383.
 39. *Najafian N., Albin M.J., Newell K.A.* How Can We Measure Immunologic Tolerance in Humans? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2652–2663.
 40. *Martinez-Llordella M., Puig-Peya I., Orlando G.* Multiparameter Immune Profiling of Operational Tolerance in Liver Transplantation // *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 309–319.

41. Perkins D., Verma M., Park K.J. Advances of genomic science and systems biology in renal transplantation: a review // *Semin. Immunopathol.* 2011; 33: 211–218.
42. Sigdel T.K., Sarwal M.M. Recent advances in biomarker discovery in solid organ transplant by proteomics // *Expert Rev. Proteomics.* 2011. December; 8 (6): 705–715.
43. Hibi T., Nishida S., Garcia J., Tryphonopoulos P. Citrulline Level Is a Potent Indicator of Acute Rejection in the Long Term Following Pediatric Intestinal/Multivisceral Transplantation // *Am. J. Transplant.* 2012; 12: S4. P. 27–32.
44. Siawaya J.F.D., Roberts T., Babb C. An Evaluation of Commercial Fluorescent Bead-Based Luminex Cytokine Assays. 2008 PLoS ONE 3 (7): e2535.
45. Mazariegos G.V. Immunosuppression withdrawal after Liver Transplantation; what are the next steps // *Transplantation.* 2011; 91: 697–699.
46. Бугров А.В. Клиническое значение лабораторных маркеров sCD30 и PAPP-A при трансплантации сердца: Автореф. дис. ... к. м. н. М., 2011: 26.
Bougrov A.V. Clinical importance of s CD 30 and PAAP-A markers at heart transplantation: Autoprecis of thesis ... on cand. med. sci. M., 2011: 26.
47. Орлова О.В. Роль маркеров воспаления, тромбообразования, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании и развитии васкулопатии трансплантированного сердца: Автореф. дис. ... д. м. н. М., 2009: 50.
Orlova O.V. Role of markers of inflammation, thrombosis, neoangiogenesis and apoptosis in prognostication of vasculopathy of transplanted heart: Autoprecis of thesis ... on doct. med. sci. M., 2009: 50.
48. Пищулин М. Диагностическое и прогностическое значение неоптерина и sCD30 при трансплантации печени: Автореф. дис. ... к. б. н. М., 2012: 25.
Pischulina M. Diagnostic and prognostic importance of neopterin and s CD-30 at liver transplantation: Autoprecis of thesis ... on cand. boil. sci. M., 2012: 25.
49. Шевченко О.П., Долгов В.В., Гичкун О.Е., Кунцевич Н.В., Цирульникова О.М., Готье С.В. Гомоцистеин при трансплантации печени детям раннего возраста // *Вестн. транспл. и искусств. орг.* 2012; (4): 44–47.
Shevchenko O.P., Dolgov V.V., Gichkun O.E., Kuncovich N.V., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V. Homocysteine after liver transplantation in children // *Vestn. transpl. i iskus. org.* 2012; (4): 44–47.
50. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Бугров А.В., Лурье Ю.Э., Цирульникова И.Е., Мнацаканян Д.С., Гичкун О.Е., Готье С.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // *Вестн. транспл. и искусств. орг.* 2012; (1): 50–55.
Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Bougrov A.V., Lourie Y.E., Tsirulnikova I.E., Mnatsakanyan D.S., Gichkun O.E., Gautier S.V. Insulin-like growth factor-1 after orthotopic liver transplantation in children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system // *Vestn. transpl. i iskus. org.* 2012; (1): 50–55.
51. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е., Макарова Л.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Шмерко Н.П., Готье С.В. Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // *Вестн. транспл. и искусств. орг.* 2012; (2): 15–19.
Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Gichkun O.E., Makarova L.V., Tsirulnikova I.E., Akhaladze D.G., Shmerko N.P., Gautier S.V. Prognostic value of soluble CD40 ligand after liver transplantation in children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system // *Vestn. transpl. i iskus. org.* 2012; (2): 15–19.
52. Kim K.H., Oh E.Y., Yung E.S. Evaluation of pre and post transplantation serum interferon gamma and soluble CD30 for predicting liver allograft rejection // *Transplant. Proceed.* 2006; 38: 1429–1443.
53. Weimer R., Susal C., Ildiz S., Staak A., Pelzl S., Renner F., Dietrich H. Posttransplant sCD30 and neopterin as predictors of chronic allograft nephropathy: impact of different immunosuppressive regimens // *Am. J. Transplant.* 2006. Aug; 6 (8): 1865–1874.
54. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. М.: Мед. информ. агентство, 2011: 252.
Kryzhanovsky G.N. Bases of the general pathophysiology. M.: Med. inform. agency, 2011: 252.
55. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage // *Arterioscler. thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2054–2061.
56. Adeyi O., Fischer S.E., Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation // *J. Clin. Pathol.* 2010; 63: 47–74.
57. Sallusto F., Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD4 memory T-cells: Functional modules for tailored immunity // *Eur. J. Immunol.* 2009; 39: 2076–2082.
58. Sakaguchi S., Wing K., Miyara M. Regulatory T-cells – a brief history and perspective // *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: S116–123.
59. Frommer F., Heinen T.J., Wunderlich T. Tolerance without Clonal Expansion: Self-Antigen-Expressing B-Cells Program Self-Reactive T-Cells for Future Deletion // *The Journal of Immunology.* 2008; 181: 5748–5759.
60. Marshall N.B., Swain S.L. Cytotoxic CD4 T-Cells in Antiviral Immunity // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2011; 2011. Article ID 954602: 8.
61. Janson P.C., Linton L.B., Bergman E.A., Marits P. Profiling of CD4+ T-cells with epigenetic immune lineage analysis // *J. Immunol.* 2011. Jan 1; 186 (1): 92–102.
62. Schrage A., Wechsung K., Neumann K. Enhanced T-Cell Transmigration Across the Murine Liver Sinusoidal Endothelium Is Mediated by Transcytosis and Surface Presentation of Chemokines // *Hepatology.* 2008; 48: 1262–1272.

ГИПОПЛАЗИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

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

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

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

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков характеризуется сокращением количества междольковых желчных протоков по отношению к портальным трактам печени. Выделяют две формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдромальную, ассоциированную с различными внепеченочными аномалиями и несиндромальную, представляющую собой гетерогенную группу расстройств, включающих врожденные инфекции, метаболические, эндокринные, иммунные нарушения, хромосомные дефекты и различные другие нарушения. Во многих случаях гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков остается идиопатической. В обзоре представлены вопросы терминологии, описаны классификации, морфологическая характеристика гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, отличия синдромальной и несиндромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, а также представлены принципы дифференциальной диагностики гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков и билиарной атрезии.

Ключевые слова: синдромальная и несиндромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, синдром Alagille, билиарная атрезия, внепеченочные и внутрипеченочные желчные протоки.

PAUCITY OF INTRAHEPATIC BILE DUCTS

Iryshkin O.E.¹, Iljinsky I.M.^{1, 2}, Tsiurulnikova O.M.^{1, 2}

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

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

The paucity of intrahepatic bile ducts is characterized by reducing the quantity of interlobular bile ducts in relation to portal tracts of the liver. There are two defined forms of paucity of intrahepatic bile ducts: syndromatic, which is associated with various extrahepatic abnormalities and nonsyndromatic, being the heterogeneous group of disorders, including congenital infections, metabolic, endocrine, immune disorders, congenital infections and various other disorders. In many instances paucity of intrahepatic bile ducts remains idiopathic. The review contains terminological issues, the description of the classification and the morphological characteristic, the differences of syndromatic and nonsyndromatic forms of paucity of intrahepatic bile ducts, and also the description of principles of differential diagnosis of paucity of intrahepatic bile ducts and biliary atresia.

Key words: syndromatic and nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts, Alagille syndrome, biliary atresia, extrahepatic and intrahepatic bile ducts.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре холестатических заболеваний печени детей гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков занимает второе место после билиарной атрезии, этиология, патогенез и морфология которой была опубликована ранее [1]. Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков характеризуется сокращением количества междольковых желчных протоков по отношению к портальным трактам печени [2, 3, 4].

Характерным морфологическим признаком гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является дуктопения. Этот морфологический признак также выявляется при других заболеваниях гепатобилиарной системы, как врожденных, так и приобретенных, и может встречаться во всех возрастных группах, но особенно у детей [5].

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков была описана под разными названиями: внутрипеченочная билиарная гипоплазия, гипоплазия

междольковых желчных протоков, синдром исчезновения междольковых желчных протоков, внутрипеченочная билиарная атрезия, дуктулярная гипоплазия [2, 4, 6, 7].

В русскоязычной литературе наиболее часто встречается термин «гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков» [8, 9]. Эквивалентным термином в англоязычной литературе является «недостаток внутрипеченочных желчных протоков» (paucity of intrahepatic bile ducts) [5].

Важно отметить, что термин «внутрипеченочная билиарная атрезия», ранее широко употребляемый в литературе и являющийся синонимом гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, в настоящее время не используется. Это обусловлено тем, что возникает путаница в интерпретации патологических изменений внутрипеченочных желчевыводящих путей двух заболеваний: гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков как самостоятельной группы и внепеченочной билиарной атрезии, так как в последнем случае, наряду с поражением внепеченочных желчных протоков, поражаются внутрипеченочные желчевыводящие пути [2]. При этом зарубежные патоморфологи предпочитают внепеченочную билиарную атрезия называть термином «билиарная атрезия», без указания внепеченочной и/или внутрипеченочной локализации [10].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две группы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдромальную и несиндромальную [11]. Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков ассоциирована с различными экстрапеченочными аномалиями. Ранее синонимом синдромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был термин «синдром Alagille». Однако в настоящее время эти термины не отождествляются, так как в современной литературе хорошо описаны два синдрома, входящие в группу синдромальной

гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдром Alagille и синдром Williams [5].

Первый – синдром Alagille – также имеет название «артериопеченочная дисплазия». Это аутосомно-доминантное, мультисистемное заболевание, проявляющееся дуктопенией и аномалиями развития печени, скелета, сердца, почек, глаз, а также характерной внешностью [12, 13]. Синдром Alagille связан с мутацией гена Jagged-1 или гена Notch-2 [13, 14]. При этом у 89% пациентов обнаружены мутации в гене Jagged-1 [15], а мутации в гене Notch-2 наблюдают менее чем у 1% пациентов [16]. Заболеваемость синдромом Alagille составляет 1 на 100 000 новорожденных [11].

Клинические особенности синдрома Alagille хорошо описаны в литературе [13, 17, 18]. Признаки заболевания печени у пациентов с синдромом Alagille обычно проявляются в течение первых трех месяцев жизни в виде желтухи, кожного зуда и прогрессирования синдрома холестаза [18]. Основные экстрапеченочные аномалии включают в себя: аномалии сердца, к которым относятся стеноз ствола легочной артерии и ее ветвей, встречающиеся у 67% пациентов, и тетрада Фалло у 7–16% пациентов [19]. К другим поражениям сердца относятся (в порядке убывания): дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, стеноз аорты и коарктация аорты [19]. При этом синдроме также встречаются аномалии базилярной, сонной и средней мозговой артерии [20].

Наиболее распространенным офтальмологическим проявлением является дефект передней камеры глаза – задний эмбриотоксон, встречающийся у 78–88% пациентов [12, 19].

К наиболее частой аномалии скелета относится дефект дуг позвонков в форме «бабочки», который чаще всего встречается в грудных позвонках. Этот дефект выявляется рентгенологически у 33–87% пациентов [12, 19].

Для лица характерны гипертелоризм, выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, маленькие челюсти

Ирышкин Олег Евгеньевич – врач-ординатор патологоанатомического отделения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., зав. отделом клинической патологии того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) I МГМУ имени И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова.

Для корреспонденции: Ирышкин Олег Евгеньевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 968 856 81 77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

Iryshkin Oleg Yevgenievich – resident of department of pathology, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Iljinsky Igor Mikhaylovich* – doct. of med. sci., Head of department of pathology at the same center, professor, Chair of Transplantology and artificial organs of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko) Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., Principal Research Fellow of department of abdominal surgery and transplantology at the same center, prof. at the same Chair.

For correspondence: Iryshkin Oleg Yevgenyevich. Ad.: 123182, Schukinskaya st., 1. T.: +7 968 856 81 77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

с острым подбородком. Эти особенности придают лицу вид перевернутого треугольника. Типичные черты лица присутствуют у 95% пациентов с синдромом Alagille [2, 12].

К другим аномалиям, встречающимся при синдроме Alagille, относятся: почечные аномалии, включающие тубулоинтерстициальные и мембранозные нефропатии, а также кисты почек. Аномалии почек встречаются у 23–74% пациентов [2, 18]. Отставание роста наблюдают у 50 – 90% пациентов [2, 21] и задержку полового созревания – у части детей [18, 19].

Второй синдром – синдром Williams, также называемый синдромом Williams–Beuren, характеризуется нарушением нервно-психического и физического развития в сочетании с надклапанным стенозом аорты или ветвей легочной артерии [22]. Другие пороки развития, описанные при синдроме Williams, включают в себя: коарктацию аорты, тетраду Фалло, стеноз церебральных, сонных, подключичных, почечных и мезентериальных артерий [5]. Для синдрома также характерно уменьшение количества междольковых желчных протоков [23]. Синдром Williams связан с микроделецией участка длинного плеча 7-й хромосомы (7q11.23), включающего в себя 26 генов [23].

Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представляет собой гетерогенную группу расстройств. Она может быть связана с различными метаболическими нарушениями, такими как дефицит α -1 антитрипсина [24], с муковисцидозом [25], врожденными нарушениями метаболизма желчных кислот [4], хромосомными дефектами (синдром Down и Turner) [4, 26], гепатотоксинами (карбамазепин, амоксициллин с клавулановой кислотой) [2] и врожденными вирусными инфекциями [27].

Однако во многих случаях гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков остается идиопатической, так как не удается выяснить этиологию заболевания [11, 28].

Следует отметить, что дуктопения не является специфическим признаком гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков и может встречаться при некоторых других заболеваниях: болезнь Niemann-Pick тип C, гипопитуитаризм, норвежский холестаз, врожденная гипоплазия поджелудочной железы, реакция «трансплантат против хозяина», хроническое отторжение аллотрансплантата печени, неонатальный склерозирующий холангит [5]. У совершеннолетних данная патология называется идиопатической дуктопенией взрослых [29, 30].

Обеднение желчными протоками портальных трактов также встречается при поздних стадиях некоторых хронических заболеваний печени, таких как первичный склерозирующий холангит, билиар-

ная атрезия, гистиоцитоз из клеток Лангерганса и первичный билиарный цирроз [2, 10].

МОРФОЛОГИЯ

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков характеризуется сокращением числа междольковых желчных протоков в портальных трактах печени (дуктопения). При синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков дуктопения является одной из основных морфологических особенностей заболевания, тогда как при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков – лишь частью заболевания [5]. Как уже говорилось, несиндромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков при отсутствии какой-либо четкой этиологии является идиопатической [26]. Однако Hadchouel [3], по крайней мере у половины больных с идиопатической гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, выявил склерозирующий холангит. Автор полагает, что у пациентов с так называемой идиопатической гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, в будущем будут выявлены новые этиологические факторы. С момента публикации прошло почти 20 лет, но по-прежнему у части пациентов с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков этиология остается невыясненной.

Дуктопения может быть найдена только при гистологическом исследовании печени на основании соотношения количества желчных протоков портальных трактов к их общему числу в биоптате [28]. При морфологической диагностике дуктопии необходимо иметь достаточно большой по площади гистологический срез биоптата, содержащий минимум 10 полных портальных трактов [3, 28]. Для облегчения визуализации междольковых желчных протоков используют иммуногистохимические методы идентификации молекул кератинов [31], которые представляют собой промежуточные филаменты цитоскелета, характерные для эпителиальных клеток [32]. Причем для выявления эпителиоцитов желчных протоков пригодны антитела не ко всем кератинам. Известно, что моноклональные антитела к кератинам № 8 и № 18 выявляют и желчные протоки, и гепатоциты, в то время как моноклональные антикератины № 7, № 19, № 20 идентифицируют исключительно желчные протоки [31–35].

У здоровых новорожденных нормальное соотношение междольковых желчных протоков к общему числу портальных трактов находится в пределах 0,9–1,8 [28]. Однако необходимо учитывать, что коэффициент менее 0,9 встречается у недоношенных новорожденных, когда биопсия печени выполняется до 38-й недели гестации. После 38-й недели соотношение междольковых желчных

протоков к портальным трактам равно или больше 0,9 [36]. Поэтому диагностика гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у недоношенных детей возможна на основании исследования биоптатов печени детей только после 38-й недели беременности. При соотношении желчных протоков к портальным трактам менее 0,5 диагноз гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков становится бесспорным [2, 28].

Уменьшение количества междольковых желчных протоков является основным морфологическим признаком синдрома Alagille и выявляется у 90% детей [2]. У пациентов с синдромом Alagille исчезновение междольковых желчных протоков, начинаясь внутриутробно, продолжается после рождения с постепенным увеличением доли портальных трактов, лишенных желчных протоков [5]. Emerick с соавт. [19] исследовали серийные биоптаты печени детей с синдромом Alagille и выявили дуктопению у 60% детей в возрасте до шести месяцев и у 95% детей старше полугода. У некоторых пациентов дуктопения не проявляется до трехлетнего возраста [5]. В связи с этим автор считает, что синдром Alagille не может быть исключен в раннем детстве, даже при нормальном количестве желчных протоков в биоптате.

Berman с соавт. [6] обнаружили, что прогрессивное поражение желчных протоков в портальных трактах не связано с воспалительной инфильтрацией портальных трактов, прогрессированием фиброза или развитием цирроза печени.

В течение первых лет жизни детей степень холестаза может меняться. Холестаз особенно выражен в первые 12 месяцев жизни, позднее может снижаться и даже разрешаться с возрастом [5]. В перипортальных гепатоцитах происходит аккумуляция меди [6]. Накопление меди было подтверждено количественными методами. Отложение меди в гепатоцитах выявляли у пациентов как при синдромальной, так и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков [2].

Кроме того, при синдроме Alagille развивается протоковый холестаз, легкая лимфоидная инфильтрация портальных трактов, легкая степень гигантоклеточной трансформации гепатоцитов, расширение вен в портальном тракте, а также некоторая степень гепатоцеллюлярного некроза [5]. Desmet [37] выявил признаки нарушения развития протоковой пластины у некоторых пациентов с синдромальной дуктопенией. Hashida с соавт. [38] обнаружили у пациентов с синдромом Alagilla протоковые эпителиоциты, образующие дуктулоподобные структуры, которые располагались вокруг сосудов портальных трактов. У некоторых пациентов наблюдается снижение количества портальных трактов и уменьшение их размера [39].

При синдроме Alagille перипортальный фиброз, как правило, легкий и остается неизменным при последующих исследованиях [2]. Это может быть отчасти объяснено отсутствием у этих пациентов пролиферации желчных протоков, которая происходит параллельно с фиброгенезом. Вместе с тем у некоторых пациентов с синдромом Alagille описана дуктулярная пролиферация с развитием фиброза и цирроза печени. При этом портальный фиброз распространяется неравномерно и более выражен возле ворот печени, независимо от состояния проходимости внепеченочных желчных протоков [38], что приводит к потенциальной диагностической путанице с билиарной атрезией [11]. Emerick с соавт. [19] отмечали, что цирроз печени при синдроме Alagille развивается у 15% пациентов. В настоящее время невозможно предсказать, у каких детей патология будет прогрессировать до конечной стадии заболевания печени [5].

Гистологическая картина при несиндромальной дуктопении включает в себя признаки холестаза и гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов; причем гепатоцеллюлярный холестаз бывает более выраженным, чем протоковый [28]. Воспалительное повреждение с разрушением желчных протоков чаще наблюдается при несиндромальной дуктопении [28].

Несмотря на различную этиологию несиндромальной дуктопении, для нее характерно более частое и раннее формирование портального и перисинусоидального фиброза, в отличие от синдромальной дуктопении [39]. Цирроз печени развивается более чем у 50% больных [28].

Kahn с соавт. [26] изучали биоптаты и аутопсийный материал печени 17 детей, в возрасте от 1-й недели до 5 лет, с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Этиология была различной: синдром Дауна ($n = 2$), гипопитуитаризм ($n = 2$), муковисцидоз ($n = 1$), дефицит α -1-антитрипсина ($n = 1$), врожденная цитомегаловирусная инфекция ($n = 1$) и синдром Ivemark ($n = 1$). У девяти детей этиология не была выявлена – идиопатическая гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. Патогистологическая картина печени детей до девятилетнего возраста включала уменьшение количества междольковых желчных протоков и портальный фиброз. В печеночных дольках отмечены холестаз, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, очаги экстрамедуллярного кроветворения и перисинусоидальный фиброз. После девятилетнего возраста имело место уменьшение числа междольковых желчных протоков, портальный и перисинусоидальный фиброз.

Kosak с соавт. [4] изучали биоптаты печени десяти детей с идиопатической гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Биопсию выполняли

детям в возрасте от 20 дней до трех лет. В каждом биоптате имело место отсутствие или значительное уменьшение количества междольковых желчных протоков (соотношение желчных протоков к общему числу портальных трактов было меньше 0,5). Патогистологическая картина во всех наблюдениях также включала внутриклеточный холестааз. Цирроз печени с узлами регенерации был выявлен у двух пациентов в возрасте 19 месяцев и трех лет. Легкая и умеренная степень портального фиброза была у пяти пациентов в возрасте от полумесяца до одного года. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов обнаружена у двух пациентов в возрасте четырех и семи с половиной месяцев. У пяти пациентов в возрасте от двух месяцев до трех лет было отмечено нарушение структуры гепатоцитов, а у трех больных – инфильтрация мононуклеарными клетками портальных трактов легкой степени (возраст: полумесяца – один год).

У некоторых пациентов гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков может сочетаться с аномалиями наружных желчевыводящих путей, в частности с гипоплазией наружных желчевыводящих протоков и/или гипоплазией желчного пузыря [11, 40, 41]. Гипоплазия наружных желчевыводящих протоков (синоним – билиарная гипоплазия) характеризуется наличием значительно суженных, но рентгенологически проходимых и отчетливо видимых экстрапеченочных желчных протоков [2, 42]. При этом билиарная гипоплазия не является самостоятельным изолированным заболеванием, а представляет собой проявление гепатобилиарных расстройств, ассоциированных с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков [2]. Билиарная гипоплазия при этих заболеваниях объясняется атрофией наружных желчных протоков от бездействия в результате уменьшения выделения желчи [42]. Билиарную гипоплазию (на наш взгляд, правильнее говорить о билиарной атрофии) при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков не следует путать с атрезией наружных желчевыводящих протоков, являющейся самостоятельным заболеванием.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОПЛАЗИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ

Важным является проведение дифференциальной диагностики между гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и билиарной атрезией, чтобы избежать необоснованного хирургического вмешательства – портоэнтеростомии [10]. Следует учитывать, что билиарная гипоплазия не поддается хирургическому лечению [42]. Патоморфологическое исследование биоптатов печени является наи-

более точным методом диагностики и гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков [2] и билиарной атрезии [10, 43]. Вместе с тем для диагностики этих заболеваний важными, но не основными, являются аппаратные и инструментальные методы – ультразвуковое исследование, гепатобилиарная сцинтиграфия, магнитно-резонансная холангиография и эндоскопическая ретроградная холангиография. Применение их в сочетании с биопсией печени помогает в дифференциальной диагностике этих заболеваний [11, 44]. При проведении эндоскопической ретроградной холангиографии у детей с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков выявляют сужение и снижение разветвленности внутрипеченочных желчных протоков, иногда очаговую дилатацию внутрипеченочного билиарного дерева, а также сужение внепеченочных билиарных протоков [11, 40, 45, 50]. Сцинтиграфия часто показывает задержку выделения радиоизотопного вещества из печени в тонкий кишечник [11].

Принципы инструментальной диагностики билиарной атрезии также широко освещены в литературе [46, 47, 48]. Так, при ультразвуковом исследовании желчный пузырь не визуализируется или визуализируется в виде гиперэхогенного тяжа [49], также может выявляться знак треугольного тяжа, который представляет собой облитерированные желчные протоки в воротах печени [47]. Холангиограмма, как правило, демонстрирует потерю проходимости внепеченочных желчных протоков [11].

При проведении гепатобилиарной сцинтиграфии отмечают отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишечник. Вместе с тем накопительная функция печени остается удовлетворительной [44, 48]. Так, Shah с соавт. [47], обследовав 28 пациентов с билиарной атрезией, выявили отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишечник в течение 24 часов у 78,6% пациентов.

При гистологическом исследовании билиарная атрезия имеет характерные особенности, которые подробно описаны в ранее опубликованной нами работе [1].

Важно еще раз подчеркнуть, что выполнение операции Kasai у пациентов с синдромом Alagille или другими формами несиндромальной дуктопении оказывает негативное влияние на результаты лечения [5, 42,]. Так, прогноз у детей с синдромом Alagille после проведения операции Kasai изучался Kaye с соавт. [49]. Диагноз синдрома Alagille подтверждался генетическими исследованиями, при которых была выявлена мутация гена Jagged-1. Из 430 пациентов с синдромом Alagille, 19 пациентам была выполнена операция Kasai. В контрольную группу входили 36 пациентов с синдромом Alagille без проведения оперативного вмешательства. В каждой группе общий билирубин на шес-

той и десятой неделе был эквивалентен: 9,6 мг/дл и 8,7 мг/дл соответственно. Уровень GGT был выше в контрольной группе (574,4 ед./л), чем в группе прооперированных больных (493,4 ед./л). В группе прооперированных пациентов трансплантация печени выполнялась чаще (9 пациентам [47,3%]) по сравнению с контрольной группой (5 пациентов [13,9%]). Различия были статистически достоверными ($p = 0,01$), а также выявлена более высокая смертность у пациентов, прооперированных по Kasai, чем в контрольной группе: 6 [31,6%] и 1 [2,8%] соответственно ($p = 0,005$). Таким образом, авторы заключают, что операция Kasai неэффективна у пациентов с синдромом Alagille, а ее выполнение отрицательно сказывается на результатах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагноз гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков следует рассматривать у детей с холестазом, особенно при желтухе и периодическом ахоличном стуле, дифференцируя ее от других форм обструктивного неонатального холестаза, в частности внепеченочной билиарной атрезии, что особенно важно в раннем детстве, чтобы избежать ненужного хирургического вмешательства. Морфологическое исследование остается основным методом в диагностике этих заболеваний. Диагностика синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков должна основываться на клинико-анатомическом анализе, включающем данные анамнеза и результаты лабораторно-инструментальных, а также гистологических методов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.* Этиология, патогенез и морфология билиарной атрезии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (3): 69–76.
Iryshkin O.E., Iljinsky I.M., Tsurulnikova O.M., Gautier S.V. Etiology, pathogenesis and morphology of biliary atresia // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2012; 14 (3): 69–76.
2. *Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D.* MacSween's Pathology of the Liver 5th. ed. Churchill Livingstone. 2006. 992 p.
3. *Hadchouel M.* Paucity of interlobular bile ducts // *Semin. Diagn. Pathol.* 1992; 9 (1): 24–30.
4. *Kocak N., Gürakan F., Yüce A., Caqlar M., Kale G., Gogus S.* Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24 (1): 44–48.
5. *Mizuguchi Y.* Liver Biopsy in Modern Medicine // *In-Tech.* 2011. 378 p.
6. *Berman M.D., Ishak K.G., Schaefer E.J., Barnes S., Jones E.A.* Syndromic hepatic ductular hypoplasia (arteriohepatic dysplasia): a clinical and hepatic histologic study of three patients // *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26 (6): 485–497.
7. *Ragavan M.* Non Syndromic biliary hypoplasia // *Narayana Medical. J.* 2012; 1 (1): 38–40.
8. *Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М.* Трансплантация печени. М.: Мед. информационное агентство, 2008. 246 с.
Gautier S.V., Konstantinov B.A., Tsurulnikova O.M. Liver transplantation. Moscow: Med. informatsionnoe agentstvo, 2008. 246 p.
9. *Дегтярева А.В.* Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 48 с.
Degtyareva A. V. Differential diagnostics and principles of ethiopathogenetic treatment of liver and biliary ducts at infants: Autoprecis of thesis ... dok. of med. sci. M., 2008. 48 p.
10. *Moreira R.K., Cabral R., Cowles R.A., Lobritto S.J.* Biliary Atresia: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136 (7): 746–760.
11. *Figiel S.C., Franco A., Pucar D., Lewis K. N., Lee J.R.* Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis // *J. Radiol. Case. Rep.* 2012; 6 (2): 29–38.
12. *Alagille D., Estrada A., Hadchouel M., Gautier M., Odievre M., Dommerques J.P.* Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases // *J. Pediatr.* 1987; 110 (2): 195–200.
13. *Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzic N.* Alagille syndrome and liver transplantation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (1): 11–15.
14. *McElhinney M.D., Krantz I.D., Bason L., Piccoli D.A., Emerick K.M., Spinner N.B., Goldmuntz E.* Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome // *Circulation.* 2002; 106 (20): 2567–2574.
15. *Warthen D.M., Moore E.C., Kamath B.M., Morrissette J.J., Sanchez-Lara P.A., Piccoli D.D., Krantz I.D., Spinner N.B.* Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate // *Hum. Mutat.* 2006; 27 (5): 436–443.
16. *McDaniell R., Warthen D.M., Sanchez-Lara P.A., Pai A., Krantz I.D., Piccoli D.A., Spinner N.B.* NOTCH2 Mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway // *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79 (1): 169–173.
17. *Alagille D., Odievre M., Gautier M., Dommerques J.P.* Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur // *J. Pediatr.* 1975; 86 (1): 63–71.
18. *Turnpenny P.D., Ellard S.* Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // *Eur. J. Hum. Gen.* 2012; 20: 251–257.

19. Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis // *Hepatology*. 1999; 29 (3): 822–829.
20. Emerick K.M., Krantz I.D., Kamath B.M., Darling C., Burrowes D.M., Spinner N.B., Whittington P.F., Piccoli D.A. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (1): 99–107.
21. Arvay J.L., Zemel B.S., Gallagher P.R., Rovner A.J., Mulberg A.E., Stallings V.A., Haber B.A. Body composition of children aged 1 to 12 years with biliary atresia or Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40 (2): 146–150.
22. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome // *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362 (3): 239–252.
23. O'Reilly K., Ahmed S.F., Murday V., McGrogan P. Biliary hypoplasia in Williams syndrome // *Arch. Dis. Child*. 2006; 91 (5): 420–421.
24. Kats-Ugurlu G., Hogeveen M., Driessen A., van den Ouweland A.M., Hulsbergen-van de Kaa C. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in bleeding disorder-related neonatal death // *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170 (1): 103–106.
25. Furuya K.N., Roberts E.A., Canny G.J., Phillips M.J. Neonatal hepatitis syndrome with paucity of interlobular bile ducts in cystic fibrosis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1991; 12 (1): 127–130.
26. Kahn E.I., Daum F., Markowitz J., Teichberg S., Duffy L., Harper R., Aiges H. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood // *Hepatology*. 1986; 6 (5): 890–901.
27. Kage M., Kosai K., Kojiro M., Nakamura Y., Fukuda S. Infantile cholestasis due to cytomegalovirus infection of the liver. A possible cause of paucity of interlobular bile ducts // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993; 117 (9): 942–944.
28. Geller S.A., Petrovic L.M. *Biopsy Interpretation of the Liver*. 2nd. ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 416 p.
29. Faa G., Van Eyken P., Demelia L., Vallebona E., Costa V., Desmet V.J. Idiopathic adulthood ductopenia presenting with chronic recurrent cholestasis. A case report // *J. Hepatol.* 1991; 12 (1): 14–20.
30. Park B.C., Park S.M., Choi E.Y., Chae H.B., Yoon S.J., Sung R., Lee S.K. A case of idiopathic adulthood ductopenia // *Korean J. Intern. Med.* 2009; 24 (3): 270–273.
31. Van Eyken P., Sciort R., Van Damme B., de Wolf-Peters C., Desmet V.J. Keratin immunohistochemistry in normal human liver. Cytokeratin pattern of hepatocytes, bile ducts and acinar gradient. Virchows // *Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* 1987; 412 (1): 63–72.
32. Roskams T., Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate // *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2008; 291 (6): 628–635.
33. Bateman A.C., Hubscher S.G. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies // *Histopathology*. 2010; 56 (4): 415–425.
34. Bellizzi A.M., LeGallo R.D., Boyd J.C., Iezzoni J.C. Hepatocyte Cytokeratin 7 Expression in Chronic Allograft Rejection // *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 135 (2): 238–244.
35. Faa G., Van Eyken P., Roskams T., Miyazaki H., Serreli S., Ambu R., Desmet V.J. Expression of cytokeratin 20 in developing rat liver and in experimental models of ductular and oval cell proliferation // *J. Hepatol.* 1998; 29 (4): 628–633.
36. Kahn E.I., Markowitz J., Aiges H., Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio // *Hepatology*. 1989; 10 (1): 21–23.
37. Desmet V.J. Pathogenesis of Ductal Plate Abnormalities // *Mayo Clinic Proceedings*. 1998; 73 (1): 80–89.
38. Hashida Y., Yunis E.J. Syndromic paucity of interlobular bile ducts: hepatic histopathology of the early and endstage liver // *Pediatr. Pathol.* 1988; 8 (1): 1–15.
39. Hadchouel M., Hugon R.N., Gautier M. Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978; 102 (8): 402–403.
40. Kahn E.I., Daum F., Markowitz J., Aiges H.W., Schneider K.M., So H.B., Altman P., Chandra R.S., Silverberg M. Arteriohepatic dysplasia. II. Hepatobiliary morphology // *Hepatology*. 1983; 3 (1): 77–84.
41. Morelli A., Pelli M.A., Vedovelli A., Narducci F., Solinas A., De Benedictis F.M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography study in Alagille's syndrome: first report // *Am. J. Gastroenterol.* 1983; 78 (4): 241–244.
42. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия*. Т. II. С.-Петербург: Пит-Тал, 1997. 387 с.
43. Ashkraft K.U., Kholder T.M. *Pediatric surgery*. Т. II. St. Petersburg: Pit-Tal, 1997. 387 p.
44. Chardot C., Debray D. Biliary atresia: a condition requiring urgent diagnosis and treatment // *Arch. Pediatr.* 2011; 18 (4): 476–481.
45. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Володина Н.Н. *Билиарная атрезия*. М.: 4 ТЕ Арт, 2007. 40 с.
46. Mukhina Yu.G., Degtyareva A.V., Volodina N.N., Tumanova Ye.L. *Biliary atresia*. М.: 4 ТЕ Арт, 2007. 40 с.
47. Тумова Е.А. *Ультразвуковая диагностика билиарной атрезии у детей*: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
48. Titova Ye.A. *Ultrasonic diagnostics of biliary atresia at infants*: Autoprecis of thesis ... cand. of med. sci. М., 2009. 24 p.
49. Lee H.J., Lee S.M., Park W.H., Choi S.O. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans // *Radiology*. 2003; 229 (2): 395–400.
50. Shah I., Bhatnagar S., Rangarajan V., Patankar N. Utility of Tc99m-Mebrofenin hepato-biliary scintigraphy (HIDA scan) for the diagnosis of biliary atresia // *Trop. Gastroenterol.* 2012; 33 (1): 62–64.
51. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*. 2005; 1: 33–39.
52. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Mukhina Yu.G. Algorithm of differential diagnostics of cholestasis at infants // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolonoproktologii*. 2005; 1: 33–39.
53. Kaye A.J., Rand E.B., Munoz P.S., Spinner N.B., Flake A.W., Kamath B.M. et al. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51 (3): 319–321.
54. Gorelick F.S., Dobbins J.W., Burrell M., Riely C.A. Biliary tract abnormalities in patients with arteriohepatic dysplasia // *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27 (9): 815–820.

МЕХАНИЗМЫ НЕЛИПИДНОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Шевченко А.О.^{1, 2}, Халилулин Т.А.^{2, 3}, Шевченко О.П.²

¹ Кафедра кардиологии ФУВ (зав. – проф. О.П. Шевченко) Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (ректор – член-корреспондент РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Статины широко используются при лечении реципиентов с пересаженным сердцем. Предполагается, что эффективность применения статинов после трансплантации сердца обусловлена не только гиполипидемическим, но и нелипидными, в том числе противовоспалительным, эффектами. В обзоре представлены опубликованные в последнее время результаты про- и ретроспективных исследований роли статинов в посттрансплантационной терапии реципиентов пересаженного сердца. Проанализированы иммуномодулирующие и противовоспалительные механизмы, основанные на снижении уровня С-реактивного белка, уменьшении концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2R), подавлении экспрессии тканевого фактора моноцитами и др. Немаловажна роль статинов в снижении риска развития онкологических заболеваний у реципиентов. Применение статинов в комплексной терапии с иммуносупрессантами является важным фактором оптимизации отдаленных результатов, уменьшения частоты развития острого отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца, увеличения длительности и улучшения качества жизни реципиентов с пересаженным сердцем.

Ключевые слова: трансплантация сердца, статины, иммуносупрессия, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

NON-LIPID MECHANISMS OF STATINS ACTION FOR HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Shevchenko A.O.^{1, 2}, Khalilulin T.A.^{2, 3}, Shevchenko O.P.²

¹ Department of cardiology (FPU) (Head – Prof. O.P. Shevchenko) Pirogov Russian National Research Medical University (Rector – Prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation

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

³ Department of Transplantation and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier) First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Statins are widely used in the treatment of heart transplant recipients. It is assumed that the effectiveness of statins after heart transplantation is due not only to hypolipidemic effects, but also to non-lipid effects, including anti-inflammatory. In the review are presented the recently published results of the pro-and retrospective studies on the role of statins in the treatment of post-heart transplant recipients. Also there were analyzed the immunomodulatory and anti-inflammatory mechanisms based on reduced levels of C-reactive protein, decreased concentration of cytokines (TNF- α , IL-6, IL-2R), suppression of tissue factor expression by monocytes etc. Another important factor is the role of statins in reducing the risk of cancer for transplant recipients. The use of statins in the treatment with immunosuppressive agents is an important factor in optimizing the long-term outcomes, reduction in the incidence of acute rejection and coronary artery disease of transplanted heart, increasing the duration and quality of life for heart transplant recipients.

Key words: heart transplantation, statins, immunosuppression, coronary artery disease.

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАПС) остается главной причиной смерти или ретрансплантации у реципиентов, проживших 5 и более лет после пересадки. Это заболевание характеризуется диффузной пролиферативной васкулопатией, ограниченной артериями трансплантированного сердца и связанной с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма и внезапной смертью [1, 2]. Помимо антипролиферативных и иммуносупрессивных препаратов при лечении реципиентов сердца рутинно применяют статины с целью профилактики и лечения васкулопатии трансплантата [3, 4].

Изучение действия ингибиторов ГМГ.КоА-редуктазы (статинов) *in vitro* показало, что эти препараты подавляют активность клеток – натуральных киллеров [5]. Эти находки указывают на наличие иммуномодулирующей роли статинов при лечении острого отторжения и коронарной васкулопатии. Позднее результаты были подтверждены в экспериментальных исследованиях на животных: статины оказывали влияние на выраженность БКАПС вне зависимости от их липидоснижающего эффекта [6, 7]. Учитывая результаты исследований *in vitro* и в эксперименте, было высказано предположение о возможности такого же эффекта при трансплантации сердца в клинике.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Одно из первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований статинов при трансплантации сердца показало, что 12-месячное лечение правастатином приводит к улучшению годичной выживаемости и снижению количества

нежелательных событий, связанных с БКАПС или отторжением. Kobashigawa et al. (1995) сравнивали результаты у 47 пациентов, получавших правастатин 40 мг/день с 1–2-й недели до 12 месяцев после трансплантации сердца, и 50 пациентов контрольной группы, получавших плацебо.

В сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших правастатин, была лучшая годичная выживаемость (94 и 78% соответственно), меньше случаев отторжения сердца (3 и 14 пациентов соответственно) и меньше случаев васкулопатии трансплантата, обнаруженной при ангиографическом исследовании или при аутопсии (10 и 3 пациента соответственно). Кроме того, было установлено достоверное снижение естественной цитотоксичности при лечении правастатином в сравнении с плацебо (9,8 против 22% специфического лизиса соответственно) [8].

Результаты ряда других исследований подтвердили позитивный эффект статинов при трансплантации сердца.

В исследование Wenke et al. были включены 35 пациентов, получавших помимо диеты 5–20 мг/день симвастатина в течение 4 лет после трансплантации сердца, и 37 пациентов, которым была назначена только диета. В сравнении с группой не получавших самвастатин у реципиентов на терапии статинами были лучше выживаемость (70,3 против 88,6% соответственно) и результаты коронароангиографического исследования сосудов трансплантата через 4 года после ТС (42,3 и 14,6% соответственно). Хотя количество случаев умеренного и среднего отторжения в обеих группах достоверно не различалось, все же в контрольной группе имела место тенденция в сторону увеличения числа случаев отторжения с развитием недостаточности трансплантата в сравнении с группой реципиентов, принимавших статины [9].

Шевченко Алексей Олегович – д. м. н., проф. кафедры кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация, главный научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Халилулин Тимур Абдулнаимович* – к. м. н., врач-хирург кардиохирургического отделения № 3 того же центра, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (ректор – член-корреспондент РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Шевченко Ольга Павловна* – д. м. н., проф., заместитель директора, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии того же центра.

Для корреспонденции: Халилулин Тимур Абдулнаимович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. E-mail: timur-medicina@list.ru

Shevchenko Alex Olegovich – doct. of med. sci, prof. of cardiology Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Rector – Prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation, Principal Research fellow at the Department of Coordination and monitoring of scientific programs Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Khalilulin Timur Abdalnaimovich* – cand. of med. sci, surgeon of third cardiac surgery department at the same center. Associate Professor, Department of Transplantation and Artificial Organs First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. *Shevchenko Olga Pavlovna* – doct. of med. sci, prof., deputy director, chief of department of the regulatory mechanisms in transplantation at the same center.

For correspondence: Khalilulin Timur Abdalnaimovich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. E-mail: timur-medicina@list.ru

Kato et al. производили стратификацию пациентов с пересаженным сердцем в зависимости от срока с назначения статинов. Группу А составили 54 пациента, начавших принимать статины в течение первого года после трансплантации, 62 пациентам группы В статины были назначены в период 1–3 года после трансплантации, 112 пациентам группы С – спустя более 3 лет после трансплантации сердца.

Диагноз БКАПС ставился при наличии >30% стенозов в коронарных сосудах. К четвертому году после ТС частота выявления васкулопатии трансплантата в группе С была больше, чем в группах А и В (71, 22 и 32 пациента, или 63,4; 40,7; 51,6% соответственно) [10].

Holscher mann et al. оценивали динамику тканевого фактора моноцитов и индикаторов коагуляции (D-димер, фибриноген, фрагменты протромбина 1+2 (F1+2) и тромбин-антитромбин) у 15 реципиентов сердечного трансплантата, которые получали симвастин 10 мг/сут. Спустя 7 дней после начала лечения активность тканевого фактора моноцитов снизилась со 195 (40–570) до 50 (10–330) МЕ/10⁶ клеток. Достоверная корреляция имела место между снижением исходной активности тканевого фактора и снижением уровня фибриногена [11].

Mehra et al., сравнивали эффект приема в течение года правастатина 20 мг/день у 24 реципиентов сердца или симвастатина 10 мг/день у 26 реципиентов, с результатами у 37 пациентов, не принимавших статины. В обеих группах у пациентов, принимавших статины, было выражено достоверное снижение степени тяжести отторжения, оцениваемой по результатам биопсии, в сравнении с группой без статинов (0,74 ± 0,04 и 0,78 ± 0,03 против 0,96 ± 0,05 для правастатина, симвастатина и контроля соответственно, $p < 0,05$ для обеих групп в сравнении с контролем). У реципиентов, принимавших статины, была лучшая выживаемость (92 и 91% для симвастатина и правастатина против 80% у не принимавших статины, $p = 0,04$) [12].

Wenke et al. сообщили о результатах 8-летнего проспективного исследования реципиентов после ТС. В сравнении с группой реципиентов, не принимавших статины, у пациентов на фоне приема этих препаратов было меньше случаев посттрансплантационной коронарной васкулопатии (59,5 и 88,6% соответственно) [13].

Позднее сообщалось о результатах уже 11-летнего наблюдения тех же пациентов. Сравнение групп, не принимавших статины и получающих статины, показало, что у последних было меньше случаев БКАПС (73,9 и 34,6% соответственно) и выше выживаемость (56,8 и 77,0% соответственно) через 11 лет после ТС [14].

В исследовании See et al. реципиентам сердечного трансплантата назначали аторвастатин 10–20 мг/день (12 больных) или обычную терапию без статинов (13 пациентов). Не было достоверных различий в исходном количестве повреждений коронарных артерий, выявляемых с помощью внутрисосудистого ультразвука: 4,3 ± 1,0 против 4,9 ± 1,3 соответственно. Через год после ТС в контрольной группе было большее число повреждений (7,8 ± 3,0 против 5,7 ± 1,8 соответственно, $p = 0,04$) и больше новых или прогрессирующих повреждений (4,2 ± 1,8 против 2,5 ± 1,7 соответственно, $p = 0,02$), чем в группе аторвастатина [15].

Strourke et al. назначали 52 пациентам в сроки 3 мес. – 12 лет после ТС флувастатин 40 мг/день, или плацебо (27 пациентов). Среди пациентов, не получавших статины, не обнаружено различий в средних значениях диаметра сегментов коронарных артерий, измеренных при коронароангиографии и при количественном анализе коронароангиограмм. Однако у пациентов, которым статины назначали в ранние (до 3 лет) сроки после трансплантации сердца, прогрессирование БКАПС при расчете количества поврежденных из 10 анализированных сегментов коронарных артерий было достоверно меньше [16].

Wu et al. провели анализ данных липидного регистра трансплантации сердца. В исследование включено 1186 пациентов, перенесших трансплантацию сердца. В сравнении с группой без статинов у пациентов, получающих статины, было меньше случаев смерти (13,7 против 4% соответственно) и фатального отторжения (7,2 и 2,4% соответственно). При мультивариантном Cox-регрессивном анализе установлена достоверная связь применения статинов с уменьшением риска смерти [17].

Stojanovics et al. исследовали 5-летние результаты трансплантации сердца у 91 пациента, получавшего правастатин, и у 37 не получавших. Гемодинамически значимые эпизоды отторжения произошли у 5 (5%) пациентов, получавших правастатин, и 4 (11%) пациентов группы контроля, т. е. имело место 50% снижение числа гемодинамически значимых эпизодов отторжения. Трех- и пятилетняя выживаемость в группе правастатина была выше, чем в контрольной группе (87 против 68% и 82 против 58% соответственно) [18].

Lubitz et al. анализировали результаты 220 успешных трансплантаций сердца. При одновариантном анализе было установлено, что лечение статинами было независимым параметром, связанным со снижением смертности [19].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Механизмы, при помощи которых реализуются иммуномодулирующий и иммуносупрессивный эф-

фекты статинов, активно обсуждаются [19]. Помимо иммуномодулирующего действия статины снижают уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови и проявляют противовоспалительные свойства [21]. СРБ является предиктором БКАПС: уровень этого маркера прямо связан со снижением выживаемости трансплантата и худшими отдаленными результатами [22, 23]. Поскольку статины оказывают противовоспалительное действие, влияя на уровень СРБ, было высказано предположение, что эти препараты могут быть полезны при трансплантации сердца, независимо от уровня липидов у этих пациентов.

Статины улучшают функцию эндотелия коронарных сосудов у реципиентов сердца и подавляют активность воспаления в трансплантате. Это подтверждено снижением концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-2R) в плазме крови, полученной из коронарного синуса и аорты [24, 25].

Интересные результаты получены при экспериментах на животных: генный перенос растворимого рецептора ИЛ-1 2-го типа оказывал влияние на отторжение сердечного трансплантата у крыс, улучшая выживание трансплантата [26]. Это позволило авторам прийти к заключению, что ингибирование ИЛ-1 может помочь как адъювантная терапия при трансплантации сердца. Было показано, что статины являются потенциальными ингибиторами некоторых членов семейства ИЛ при трансплантации сердца [24, 27].

Статины также подавляют экспрессию тканевого фактора моноцитами и уменьшают гиперкоагулянтный статус, который обычно имеет место у реципиентов сердца [28].

Применение статинов у реципиентов сердца приводит к увеличению фракции изгнания [29] и связано со снижением риска развития хронической почечной недостаточности, величина которого у реципиентов сердечного трансплантата прямо связана со смертностью [30]. Эти множественные позитивные эффекты статинов обосновывают целесообразность их применения после трансплантации сердца.

В нескольких исследованиях *in vitro* и в эксперименте было показано участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе васкулопатии трансплантата сердца, а также острого и хронического отторжения пересаженного сердца [31, 32]. Статины эффективно подавляют продукцию матриксных металлопротеиназ в органах и тканях [33]. Благодаря действию на матриксные металлопротеиназы статины могут снижать частоту и тяжесть развития васкулопатии и отторжения сердца. Недавние исследования показали, что позитивное действие статинов в отношении подавления хронического отторжения и развития васкулопатии трансплантированного сердца может

быть обусловлено уменьшением миграции гладкомышечных клеток [34].

Выраженность коронарного атеросклероза в донорском сердце является важным фактором, влияющим на результаты трансплантации [35]. Сообщалось о случаях регрессирования коронарного атеросклероза под влиянием статинов [36, 37]. На модели трансплантации сердца у мышей показано, что статины препятствуют гиперплазии интимы коронарных артерий трансплантированного сердца и атеросклеротическим изменениям [38].

Более того, рано начатое лечение статинами после трансплантации сердца приводит к лучшей ближайшей и отдаленной выживаемости и достоверному снижению числа случаев васкулопатии трансплантата, ухудшения функции органов и других нежелательных эффектов [39–41]. Один из позитивных, но пока малоизученных эффектов статинов связан с улучшением микроциркуляции в трансплантированном сердце [42].

Предполагается, что позитивное действие статинов в отдаленные сроки после трансплантации сердца связано также с уменьшением частоты и риска развития онкологических заболеваний у реципиентов [43, 44].

Другой важный аспект позитивного действия статинов у реципиентов сердца – влияние на выраженность посттрансплантационной гиперлипидемии – дислипидемии. Риск развития гиперлипидемии/дислипидемии после ортотопической трансплантации сердца достигает значений 50–80% [45]. Статины успешно снижают посттрансплантационную гипердислипидемию, БКАПС и смертность как у детей, так и у взрослых реципиентов [46–48].

Результаты рандомизированных исследований показывают, что оптимальным для начала терапии статинами является ранний, до 3 лет, срок после ТС [14, 49, 50]. Возможное объяснение этому: иммуномодулирующий эффект статинов наиболее важен в ранний посттрансплантационный период: он, вероятно, предотвращает развитие дисфункции эндотелия и каскад последующих изменений, которые приводят к васкулопатии трансплантата [51, 52].

Метаанализ влияния статинов при их назначении в первые 3 месяца после трансплантации сердца показал следующее. У реципиентов сердечного трансплантата старше 18 лет, наблюдаемых более года, применение статинов связано с достоверным снижением смертности. Это означает, что статины связаны с сохранением одной жизни из каждых 8,5 трансплантации сердца при лечении ими в течение года. Анализ и интерпретация результатов показали, что рутинное лечение статинами у реципиентов сердечного трансплантата может потенциально сохранить жизнь 471 пациента каждый год,

из расчета, что в мире делается порядка 4000 операций пересадки сердца [39].

Важная роль статинов при трансплантации сердца сомнений не вызывает. Очевидно, что в реализации позитивного эффекта статинов имеет значение не только их гиполипидемическое действие, но также и противовоспалительный, и иммуномодулирующий эффекты, проявление которых у реципиентов сердца является предметом продолжающихся исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mehra M.R. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy // *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1248–1256.
2. Rahmani M., Cruz R.P., Granville D.J., McManus B.M. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis // *Circ. Res.* 2006; 99: 801–815.
3. Kobashigawa J.A. Statins and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation // *Sem. Vasc. Med.* 2004; 4: 401–406.
4. Segovia J., Gomez-Bueno M., Alonso-Pulpon L. Treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation // *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7: 2369–2383.
5. Cutts J.L., Scallen T.J., Watson J., Bankhurst A.D. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity // *J. Cell. Physiol.* 1989; 139: 550–557.
6. Meiser B.M., Wenke K., Thiery J. Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model // *Transplant. Proc.* 1993; 25: 2077–2079.
7. Ogawa N., Koyama I., Shibata T. Pravastatin prevents the progression of accelerated coronary artery disease after heart transplantation in a rabbit model // *Transplant. Int.* 1996; 9: S226–229.
8. Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 621–627.
9. Wenke K., Meiser B., Thiery J. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial // *Circulation.* 1997; 96: 1398–1402.
10. Kato T., Tokoro T., Namii Y. Early introduction of HMG-CoA reductase inhibitors could prevent the incidence of transplant coronary artery disease // *Transplant. Proc.* 2000; 32: 331–333.
11. Holschermann H., Hilgendorff A., Kemkes-Matthes B. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant patients // *Transplantation.* 2000; 69: 1830–1836.
12. Mehra M.R., Uber P.A., Vivekananthan K. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1609–1614.
13. Wenke K., Meiser B., Thiery J. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience // *Circulation.* 2003; 107: 93–97.
14. Wenke K., Meiser B., Thiery J., Reichart B. Impact of simvastatin therapy after heart transplantation: an 11-year prospective evaluation // *Herz.* 2005; 30: 431–432.
15. See Jr V.Y., DeNofrio D., Goldberg L. Effect of atorvastatin on post-cardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction // *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 11–15.
16. O'Rourke B., Barbir M., Mitchell A.G. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study // *Int. J. Cardiol.* 2004; 94: 235–240.
17. Wu A.H., Ballantyne C.M., Short B.C. Statin use and risks of death or fatal rejection in the Heart Transplant Lipid Registry // *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 367–372.
18. Stojanovic I., Vrtovec B., Radovancevic B. Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up // *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1235–1238.
19. Lubitz S.A., Baran D.A., Alwarshetty M.M. Improved survival with statins, angiotensin receptor blockers, and steroid weaning after heart transplantation // *Transplant. Proc.* 2006; 38: 1501–1506.
20. Tona F., Marra M.P., Fedrigo M. Recent developments on coronary microvasculopathy after heart transplantation: a new target in the therapy of cardiac allograft vasculopathy // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012; 10 (2): 206–215.
21. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. М.: Реафарм, 2003: 112.
22. Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Statins. HMG-CoA reductase inhibitors. М.: Reafarm, 2003: 112.
23. Hognestad A., Endresen K., Wergeland R. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 477–482.
24. Ventura H.O., Mehra M.R. C-reactive protein and cardiac allograft vasculopathy: is inflammation the critical link? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 483–485.
25. Weis M., Pehlivanli S., Meiser B.M., von Scheidt W. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 814–818.
26. Wallace C.K., Stetson S.J., Kucuker S.A. Simvastatin decreases myocardial tumor necrosis factor alpha content in heart transplant recipients // *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 46–51.
27. Simeoni E., Dudler J., Fleury S. Gene transfer of a soluble IL-1 type 2 receptor-Ig fusion protein improves cardiac allograft survival in rats // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32: 90–95.
28. Holm T., Andreassen A.K., Ueland T. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients // *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 815–818.
29. Holschermann H., Hilgendorff A., Kemkes-Matthes B. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant patients // *Transplantation.* 2000; 69: 1830–1836.

29. *Jenkins G.H., Grieve L.A., Yacoub M.H., Singer D.R.* Effect of simvastatin on ejection fraction in cardiac transplant recipients // *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 1453–1456.
30. *Lubitz S.A., Pinney S., Wisnivesky J.P.* Statin therapy associated with a reduced risk of chronic renal failure after cardiac transplantation // *J. Heart. Lung Transplant.* 2007; 26: 264–272.
31. *Aharinejad S., Krenn K., Zuckermann A.* Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in cardiac transplantation // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2007; 32: 48–51.
32. *Suzuki J., Isobe M., Kawachi M.* Altered expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in acutely rejected myocardium and coronary arteriosclerosis in cardiac allografts of nonhuman primates // *Transplant. Int.* 2000; 13: 106–113.
33. *Furman C., Copin C., Kandoussi M.* Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability // *Atherosclerosis.* 2004; 174: 93–98.
34. *Stein W., Schrepfwer S., Iton S.* Prevention of transplant coronary artery disease by prenylation inhibitors // *J. Heart. Lung Transplant.* 2011; 30: 761–769.
35. *Grauhan O., Siniawski H., Dandel M.* Coronary atherosclerosis of the donor heart – impact on early graft failure // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32: 634–638.
36. *Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295: 1556–1565.
37. *Sipahi I., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Nissen S.E.* Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy // *Cleve Clin. J. Med.* 2006; 73: 937–944.
38. *Shirakawa I., Sata M., Saiura A.* Atorvastatin attenuates transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation // *Biomed Pharmacother.* 2007; 61: 154–159.
39. *Mehra M.R., Raval N.Y.* Metaanalysis of statins and survival in *de novo* cardiac transplantation // *Transplant. Proc.* 2004; 36: 1539–1541.
40. *Kobashigawa J.A., Moriguchi J.D., Laks H.* Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients // *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 1736–1740.
41. *Abu-Qaoud M.S., Stoletniy L.N., Chen D.* Lack of relationship between microvascular and macrovascular disease in heart transplant recipients // *Transplantation.* 2012; 94 (9): 965–970.
42. *Gazi I.F., Liberopoulos E.N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P.* Statins and solid organ transplantation // *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 4771–4783.
43. *Fröhlich G.M., Rufibach K., Enseleit F.* Statins and the risk of cancer after heart transplantation // *Circulation.* 2012; 126 (4): 440–447.
44. *Clarke N.W., Brown M.D.* Should All Patients Receive Statins to Reduce Cancer Risk After Heart Transplantation? // *Circulation.* 2012; 126 (4): 391–391.
45. *Zakliczynski M., Boguslawska J., Wojniak E.* In the era of the universal use of statins dyslipidemia's are still common in heart transplant recipients: a cross-sectional study // *Transplant. Proc.* 2011; 43 (8): 3071–3073.
46. *Mahle W.T., Vincent R.N., Berg A.M., Kanter K.R.* Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation // *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 63–66.
47. *Seipelt I.M., Crawford S.E., Rodgers S.* Hypercholesterolemia is common after pediatric heart transplantation: initial experience with pravastatin // *J. Heart. Lung Transplant.* 2004; 23: 317–322.
48. *de Denus S., Al-Jazairi A., Loh E.* Dyslipidemias and HMG-CoA reductase inhibitor prescription in heart transplant recipients // *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1136–1141.
49. *Kato T., Tokoro T., Namii Y.* Early introduction of HMG-CoA reductase inhibitors could prevent the incidence of transplant coronary artery disease // *Transplant. Proc.* 2000; 32: 331–333.
50. *O'Rourke B., Barbir M., Mitchell A.G.* Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study // *Int. J. Cardiol.* 2004; 94: 235–240.
51. *See Jr V.Y., DeNofrio D., Goldberg L.* Effect of atorvastatin on post-cardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction // *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 11–15.
52. *Lubitz S.A., Baran D.A., Alwarshetty M.M.* Improved survival with statins, angiotensin receptor blockers, and steroid weaning after heart transplantation // *Transplant. Proc.* 2006; 38: 1501–1506.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОПРЕПАРАТОВ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Габриэлян Н.И.¹, Арефьева Л.И.¹, Горская Е.М.¹, Корнилов М.Н.¹, Мойсюк Я.Г.²,
Цирульникова О.М.²

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

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

В статье представлен обзор новых подходов к профилактике инфекционных осложнений бактериальной природы после проведения высокотехнологичных операций в абдоминальной хирургии, прежде всего, трансплантации печени. Обращается внимание на первые положительные результаты рандомизированных исследований по использованию биологических препаратов – пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков у пациентов после трансплантации печени. Обосновывается перспективность дальнейшей разработки этого вопроса успешными модельными экспериментами на животных и различными оперативными вмешательствами в абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: трансплантация печени, послеоперационные инфекционные осложнения, биопрепараты.

THE USE OF BIOLOGICAL PRODUCTS IN ABDOMINAL SURGERY AND LIVER TRANSPLANTATION

Gabrielyan N.I.¹, Arefieva L.I.¹, Gorskaya E.M.¹, Kornilov M.N.¹, Moysyuk Y.G.²,
Tsirulnikova O.M.²

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

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

This article provides an overview of new approaches to the prevention of infectious complications of bacterial nature after the high-technology operations in the abdominal surgery, first of all, after liver transplantation. Attention is drawn to the first positive results of randomized studies on the use of biological preparations - probiotics, prebiotics and synbiotics in patients after liver transplantation. The authors prove the prospects of further development of this subject based on successful model experiments on animals and various operational interventions in abdominal surgery.

Key words: liver transplantation, postoperative infectious complications, biological products.

Трансплантации печени подвергаются пациенты с конечной стадией врожденных и приобретенных заболеваний этого органа и острой печеночной недостаточностью. Задачей клиницистов и ученых-гепатологов является разработка новых подходов для снижения послеоперационных инфекционных осложнений (ПИО), уровень которых остается достаточно высоким – от 30 до 86% [1]. Одной из немаловажных причин этого является нарастающая антибиотикорезистентность возбудителей послеоперационных инфекций на фоне иммуносупрессии больных. В последнюю декаду биологические

препараты (про-, пре- и симбиотики) нашли широкое применение для различных областей клинической медицины. Пробиотики являются непатогенными живыми микроорганизмами, которые приносят пользу организму хозяина в восстановлении нормальной микрофлоры, положительном влиянии на слизистую оболочку кишечника и иммунитет, защите от бактериальной транслокации. Эффект пробиотиков зависит от особенностей штамма даже одного вида. Наиболее часто используемые пробиотики видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* продуцируют молочную кислоту, уксусную, пропионовую со

снижением кишечного рН и подавлением роста различных патогенных бактерий, восстановлением баланса кишечной микрофлоры. Пробиотики считаются безопасными и хорошо толерантными [2, 3, 5, 6]. Пребиотики – ингредиенты различной природы, стимулирующие рост или метаболическую активность представителей нормальной микрофлоры, улучшающие физиологические функции и повышающие колонизационную резистентность. К ним относятся моносахариды, спирты, олигосахариды, полисахариды, аминокислоты, антиоксиданты, органические кислоты, растительные и микробные экстракты и др. Применяется в клинической медицине комбинация пробиотиков с пребиотиками – симбиотики. Теперь обозначилась дорожка для входа их в такую область, как хирургия, а именно абдоминальная хирургия и трансплантация печени. Наиболее частыми послеоперационными инфекционными осложнениями в этой области хирургии являются внутрипеченочные и внепеченочные абсцессы, холангиты, перитониты, пневмонии, инфекции кровотока, мест хирургических вмешательств, инфекции мочевых путей [1, 7–9]. Преобладающие возбудители ПИО бактериальной природы – кишечные палочки, другие представители энтеробактерий, энтерококки, синегнойные палочки, метициллинрезистентные стафилококки, представители анаэробных бактерий (*Bacteroides spp.*). Наиболее уязвимыми для возникновения ПИО органами являются печень и кишечник, откуда начинается транслокация бактерий, периодически происходящая в дотрансплантационный период. Основой для этого служат дисбиотические изменения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), функциональные и структурные изменения в этих органах.

Нормальная микрофлора ЖКТ представляет открытый биоценоз, включающий свыше 400 видов

микроорганизмов. Главной функцией нормальной микрофлоры, считающейся специальным своеобразным органом, является поддержание колонизационной резистентности – резистентности к заражению патогенными и условно-патогенными бактериями (УПБ), что обеспечивает антиинфекционную защиту. Ингибирующее действие нормальной микрофлоры достигается продукцией ряда органических кислот, лизоцима, перекиси водорода, летучих жирных кислот и многих других соединений [3, 4]. Вся микрофлора в целом представляет громадную биопленку с поверхностью, обладающей функцией сорбции, детоксикации и выведения как самих экзогенных бактерий, так и их разнообразных токсинов.

Реципиенты печени относятся к контингенту больных, у которых в дооперационном периоде нормальная микрофлора кожи и слизистых оболочек открытых полостей тела, особенно ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, нарушена. Здесь наблюдается резкое угнетение нормальной микрофлоры, прежде всего резидентной, селекция УПБ с набором факторов патогенности. Кроме того, отмечается перемещение микрофлоры в дистальном направлении, так как ряд микробов тонкого кишечника в повышенном количестве присутствует в зеве, а толстого – в тонком кишечнике. Все биотопы ЖКТ становятся резервуаром микробов, способных транслоцироваться через физиологические барьеры, прежде всего пищеварительного тракта, барьерная и иммунная функции которого ослаблены.

Новая профилактическая и терапевтическая стратегия с применением про-, пре- и симбиотиков для пациентов с трансплантацией печени имеет целью восстановление или пополнение «полезными», иногда даже транзитными (бациллами) бактериями и снижение бактериальной транслокации, при-

Габриэлян Нина Индзаровна – д. м. н., доцент, зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Горская Елена Михайловна* – д. м. н., старший научный сотрудник того же отдела. *Арефьева Людмила Ивановна* – к. м. н., с. н. с. того же отдела. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – проф., д. м. н., зав. отделением трансплантации печени и почки того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) I МГМУ им. И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Корнилов Максим Николаевич* – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки того же центра. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра.

Для корреспонденции: Горская Елена Михайловна. 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, отдел эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений. Тел. 8 499 748 53 09. E-mail: egorskaya@mail.ru

Gabrielyan Nina Indzarovna – doct. of med. sci, Head of the department of endotoxycosis and purulent-septic complications Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (director – academician RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Arefieva Ludmila Ivanovna* – senior research Fellow at the same department. *Gorskaya Elena Mikhailovna* – doct. of med. sci, senior research Fellow at the same department. *Kornilov Maxim Nicolaevich* – cand. of med. sci, surgeon kidney and liver transplantation division at the same center. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof., doctor of medicine, Head of Kidney and Liver transplantation division at the same center, prof. Department of department transplantology (Head – academician RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., Principal Research Fellow of department clinic transplantology at the same center.

For correspondence: Gorskaya Elena Mikhailovna. Department of endotoxycosis and purulent-septic complications. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Russia. Phone: +7 499 748 53 09. E-mail: egorskaya@mail.ru

водящей к ПИО. Кишечная микрофлора рассматривается как мишень для улучшения результатов хирургических операций и состояния пациентов. Протективные механизмы нормальной микрофлоры можно увеличивать периоперативным введением пре-, про- и симбиотиков, успешно влияя на результаты хирургических операций [10]. Исследования проводились на животных моделях и на ограниченных контингентах пациентов при резекции печени, трансплантации печени и некоторых других операциях абдоминальной области.

Целью одного экспериментального исследования было определение влияния перорального введения бифидобактерий на кишечную микрофлору, барьерную функцию кишечника и бактериальную транслокацию на мышинной модели ишемии и реперфузионного повреждения (И/Р). 24 BALB/c мыши были разделены на 3 группы: 1) ложнопериоперированные; 2) с И/Р и 3) с И/Р и предварительным введением бифидобактерий (ББ). Бифидобактерии вводились интрагастрально в течение 2 недель перед индукцией И/Р. У животных с И/Р признаки нарушения кишечного барьера и транслокации были значительно более выражены, чем у ложнопериоперированных. Отмечен дисбиоз слепой кишки, увеличение апоптоза эпителиальных клеток, гистологические изменения слизистой оболочки кишечника. Предварительное введение животным бифидобактерий предотвращало транслокацию бактерий из кишечника при И/Р, снижало уровень провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, апоптоз эпителиальных клеток кишечника [11].

В отделе общей, висцеральной и трансплантационной хирургии немецкими учеными прослежено действие пре- и пробиотиков на регенерацию печени после ее резекции. На 19 пациентах с правосторонней гепатэктомией проведено рандомизированное двойное слепое пилотное исследование. Все пациенты после операции имели энтеральное питание: 1-я группа пациентов получала комбинацию 4 пробиотиков и 4 типов пищевых волокон; 2-я группа – плацебо – пищевые волокна за день до операции и в течение 10 дней. Функциональную способность печени изучали с помощью 13С-метацитин-дыхательного теста и определением исчезновения индоцианина зеленого из плазмы крови. Кроме того, рассматривались портальный венозный поток, объем печени, лабораторные параметры печеночной функции, постоперационные осложнения, побочные эффекты симбиотической терапии, длительность госпитального дня. По результатам исследования при неосложненном течении функциональная способность печени была лучше по всем показателям у пациентов с симбиотиками. Окончательного заключения авторы не делают из-за гетерогенности клинического течения у больших и небольшого количества пациентов [12].

На модели диагностической лапароскопии показано снижение микробной транслокации при перитоните и профилактическом введении пробиотиков – *Bifidobacterium lactis*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*. Экспериментальный перитонит воспроизводили при внутрибрюшинном введении крысам кишечных палочек в дозе 2×10^7 КОЕ/мл. Животные опытной группы получали пробиотики в течение 15 дней. При лапароскопии в разных группах применяли CO₂ 14 мм и 20 мм. Микробиологически после окончания эксперимента были исследованы кровь, мезентериальные лимфатические узлы, печень, селезенка. Самый высокий уровень транслокации найден в брыжеечных лимфатических узлах крыс без введения пробиотиков. Было установлено, что пробиотические бактерии более эффективно снижали бактериальную транслокацию и бактериемию в группах животных, которым были даны высокие уровни давления CO₂ в течение лапароскопии [13].

На крысиной модели наблюдали выраженную транслокацию микробов в мезентериальные лимфатические узлы после синхронной резекции печени и создания анастомоза с поперечно-ободочной кишкой. Этот процесс был уменьшен профилактическим введением лактобацилл и пищевых волокон, что привело к нарастанию их популяционного уровня в слепой кишке и повышению регенерации печени [14].

В одном эксперименте была поставлена цель определить, могут ли пробиотические добавки после ортотопической трансплантации кишечника улучшить ишемически-реперфузионные повреждения и снизить бактериальную транслокацию на 4–6-е сутки постоперационного периода в мезентериальные лимфатические узлы, печень, селезенку. Проводилось бактериологическое исследование этих органов, измерение фактора некроза опухоли (ФНО) в мезентериальных лимфатических узлах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и оценка гистологических изменений в трансплантате. Оральное введение пробиотиков после трансплантации кишечника не улучшало время короткой выживаемости у крыс по сравнению группой без пробиотиков. Однако уровень бактериальной транслокации и уровень ФНО в мезентериальных узлах был выше в группе животных только с трансплантацией кишечника по сравнению с группой с пробиотиками. Гистологические изменения значительно улучшались в группе с 6-дневным получением пробиотиков по сравнению с группой без пробиотиков. Эти данные указали, что введение пробиотиков после трансплантации кишечника улучшает гистологию трансплантата и редуцирует бактериальную трансплантацию у крыс [15]. С целью повышения барьерной функции кишечника был применен глицил-глутамин (ГГ). При парентеральном примене-

нии ГГ гидролизует, высвобождая аминокислоту глутамин. Данное исследование ставило своей целью пронаблюдать влияние ГГ при энтеральном применении на барьерную функцию кишечника у крыс после аллогенной трансплантации печени (ТП) на фоне иммуносупрессивной терапии. Опыт поставлен на инбредных Lewis. Учитывались следующие параметры: белок содержимого слизистой кишечника, ультраструктура слизистой, sIgA илеоцекального содержимого, эндотоксин портальной плазмы, TNF- α и бактериальная транслокация. В результате проведенного эксперимента показано, что энтеральная добавка ГГ улучшала интестинальную барьерную функцию после аллогенной трансплантации печени у крыс, увеличивала уровень протеина слизистой кишечника и илеоцекального sIgA, улучшала структуру ворсинок слизистой [16].

Интересные данные получены при изучении влияния добавления симбиотиков в программу лечения пациентов, подвергающихся колэктомии. Комбинация механической подготовки кишечника, неомицина и симбиотиков привела к снижению в фекалиях энтеробактерий – основных возбудителей ПИО – и бактериальной транслокации. Однако не было изменений в воспалительном ответе по определению СРБ (С-реактивного белка), интерлейкина-6 и снижения септической заболеваемости. Заключается, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [17]. В отделе хирургии Университета Нагоя (Япония) применили симбиотики для профилактики ПИО у 81 пациента после гепатэктомии по

поводу рака. Преоперативное оральное введение симбиотиков усиливало иммунный ответ, ослабляло системный постоперативный воспалительный ответ и улучшало параметры микробной экологии кишечника. В результате снижалась частота ПИО с 30% (без симбиотиков) до 12,1% [10]. Jeppsson et al. обобщили результаты использования пробиотиков для профилактики ПИО у пациентов в абдоминальной хирургии [15]. Они представлены в табл. 1.

По данным Rayes et al. [20], в рандомизированном исследовании после приема лактобацилл у пациентов после ТП частота ПИО снизилась в 4 раза по сравнению с группой с плацебо и селективной деконтаминацией кишечника (табл. 2).

Антибиотикопрофилактика проводилась цефтриаксоном и метронидазолом за 30 мин до операции и через 2 дня после операции. Далее антибиотики использовали только при зарегистрированной инфекции. Для селективной деконтаминации применяли 80 мг тобрамицина, 50 мг амфотерицина и 100 мг колистина.

В работе японских исследователей у больных после ТП от живого родственного донора на фоне периоперативного лечения симбиотиками также наблюдали снижение ПИО [22]. Результаты представлены в табл. 3.

Пациенты получали симбиотик – *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* и галактоолигосахарид за 2 дня до операции и через 2 недели после операции.

Гепатическая энцефалопатия отягощает состояние больных с циррозами печени. Чаще всего в

Таблица 1

Использование пробиотиков для профилактики ПИО в абдоминальной хирургии [10]

Авторы	Пациенты	Сравнение	Бактерии, тип, дозы	Длительность введения	Инфекция места хирургического вмешательства	Влияние на микрофлору
Rayes 2007 [18]	Панкреодуоденэктомия n = 89	Симбиотики vs. placebo	<i>Pediococcus pent</i> <i>Leuconostoc mes</i> , <i>Lb paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> 10 ¹⁰	9 дней	12,50% vs. 40%	Не изучалось
Hovart 2010 [19]	Хирургия colon n = 68	Симбиотики vs. убитых нагреванием бактерий. vs. placebo	<i>Pediococcus pent</i> <i>Leuconostoc mes</i> <i>L. paracasei</i> 2362 10 ¹²	3 дня преопераци.	Не было различий между группами	Не изучалось
Rayes 2002 [20]	Трансплантация печени n = 95	Селективная деконтаминация vs. Lb vs. placebo	<i>L. plantarum</i> 299 10 ⁹	12 дней	48% vs. 13% vs. 34%	Не изучалось
Rayes 2005 [21]	Трансплантация печени n = 66	Симбиотики vs. placebo	<i>Pediococcus pent</i> <i>Leuconostoc mes</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> 10 ¹⁰	15 дней	3% vs. 48%	Не изучалось
Eguchi 2010 [22]	Трансплантация печени от живого донора; n = 50	Симбиотики vs. placebo	<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>	14 дней	4% vs. 24%	Не было различий

Таблица 2

Влияние приема симбиотиков и селективной деконтаминации кишечника на инфекционные осложнения после трансплантации печени [21]

Группы	Группа 1 (селективная деконтаминация кишечника) n = 32	Группа 2 (с лактобациллами) n = 31	Группа 3 (плацебо) n = 32
Пациенты с инфекциями (n)	15 (48%)	4 (13%)	11 (34%)
Общее кол-во инфекций (n)	23	4	17
Виды инфекций			
Холангиты	10	2	8
Пневмонии	6	1	4
Сепсис	3	0	0
Инфекции мочевыводящего тракта	0	0	3
Раневые инфекции	1	0	0
Другие	3	1	2
Изолированные бактерии (n)			
<i>Enterococcus spp.</i>	8	1	8
<i>E. coli</i>	2	0	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	6	1	3
<i>Klebsiella spp.</i>	0	0	1
Неидентифицированные	7	2	5
Отделение интенсивной терапии (дни)	15,7 ± 12	11,7 ± 7	13,5 ± 12
Общая продолжительность антибиотикотерапии	12 ± 17	7 ± 7	12 ± 18

Таблица 3

Предупреждение инфекционных осложнений после трансплантации печени от живого родственного донора после периоперативного лечения симбиотиками [22]

Группы	Группа с симбиотиком (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)
Типы инфекций	1 катетерная инфекция	3 случая сепсиса, 3 эпизода инфекции мочевого тракта
Бактериемия	<i>Enterobacter asburiae</i> (1 случай)	MRSA (2 случая); MRSA + <i>Candida glabrata</i> (1) <i>Enterococcus faecium</i> (3)
Интраабдоминальная инфекция	<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Enterococcus faecium</i> (1 случай)	<i>Enterobacter asburiae</i> (1) <i>Enterococcus faecium</i> (1)
Всего инфекционных осложнений	4%	24%

лечение при этом включается лактулоза. Была проведена сравнительная оценка лечения лактулозой и бифидобактериями, комбинированными с фруктоолигосахаридами (ФОС). В исследование вошли 125 пациентов: 35 с гепатитом В, 70 – с гепатитом С и 20 – с криптогенным циррозом. Пациенты были рандомизированы на 2 группы и получали лечение в двойном слепом опыте: группа А – бифидобактерии + ФОС; группа В – лактулозу. Лечение проводилось в течение 60 дней. Через 30 дней у пациентов группы А значительно снизился уровень аммиака и улучшились данные психометрических тестов [23]. Такие же данные получены ранее при комбинировании лактулозы только с пробиотиками [24].

Ren et al. [25] исследовали протективный эффект пробиотиков на функцию кишечного барьера у крыс с недостаточностью питания после ТП. Многие пациенты, ожидающие ТП, имеют конечную стадию заболевания с недостаточностью питания,

которая индуцирует дисфункцию кишечного барьера после ее трансплантации. В качестве модели доноров были выбраны 12 крыс Lewis. Реципиентами служили 12 BN крыс, которые имели полуголодную диету в течение 4–5 недель, после которой у них развилась недостаточность питания. Они были разделены на 2 группы. Контрольная группа получала фосфатно-буферный раствор, а пробиотическая – *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* Всем реципиентам инъецировали внутримышечно имипенем и подкожно – циклоспорин А. Шесть нормальных BN крыс без препаратов и операций служили контрольной группой. Через 8 дней после операции исследовали следующие параметры: уровень эндотоксина, TNF-альфа, бактериальной транслокации, кишечной микрофлоры, илеоцекального sIgA, числа лимфоцитов и фенотипов лимфоцитов пейеровых бляшек. По результатам исследования у реципиентов с недостаточностью питания вес умень-

шался на 20%, и они переживали до 8 дней после операции. По сравнению с контрольной группой у всех реципиентов на 8-й день послеоперационного периода увеличивался уровень сывороточного эндотоксина и TNF-альфа, так же, как число транслицировавшихся бактерий. Кроме того, уменьшалось количество бифидобактерий и лактобацилл в илеоцекуме, концентрация sIgA и число лимфоцитов в пейеровых бляшках. Частичное изменение фенотипа лимфоцитов доказано повышением порции CD8+, гамма-дельта TCR+L. В противоположность этому добавление пробиотиков снижало уровень сывороточного эндотоксина, TNF-альфа и уменьшало бактериальную транслокацию. Увеличивалось количество бифидобактерий и лактобацилл, концентрация sIgA и лимфоцитов в пейеровых бляшках, а также частично восстанавливалось изменение фенотипа лимфоцитов. Таким образом, добавление пробиотиков, включая бифидобактерии и лактобациллы, усиливает восстановление кишечной микрофлоры и улучшает функцию кишечного барьера у крыс с недостаточностью питания после трансплантации печени с использованием антибиотиков широкого спектра.

В настоящий обзор внесены данные об иммунопитательном эффекте в процессе симбиотической терапии у педиатрических пациентов с синдромом короткого толстого кишечника (КТК). В исследовании были включены 4 педиатрических пациента с синдромом КТК, которые получили синбиотическую терапию – *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* и галактоолигосахариды (ГОС). Оценивали изменения в иммунопитательных параметрах перед и после симбиотической терапии. Четыре нормальных здоровых ребенка того же возраста служили контролем. Фекальные образцы анализированы на фекальную бактериальную микрофлору и содержание органических кислот (ОК). Уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), таких как бутирата, пропионата и ацетата, увеличился у одного пациента, и общий уровень КЖК и ОК увеличился у 3 пациентов. Количество лимфоцитов сыворотки и концентрация преальбумина повышалась после начала симбиотической терапии, достигая значительного уровня на 9-й мес. по сравнению с уровнем до лечения. В фекальной микрофлоре происходили положительные изменения после симбиотической терапии. Авторы заключили, что симбиотическая терапия может эффективно улучшать кишечную микрофлору и системный иммунопитательный статус у пациентов с КЖК [26].

Пробиотические и/или симбиотические препараты приводили к усилению структуры и функции резецированного толстого кишечника на модели новорожденных поросят [27]. Из пребиотиков использовали фруктоолигосахарид (ФОС); как

пробиотик – *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) и симбиотик – ФОС + LGG. Лечение пребиотиком способствовало большему увеличению веса слизистой кишечника и белка по сравнению с другими препаратами. На 7-й день поднимался транспорт белка в подвздошной кишке в пребиотической группе, в то время как транспорт глутамина больше возрастал в подвздошной кишке и поперечной ободочной кишке. Авторы считают, что подбор пребиотической и пробиотической комбинации может улучшить результаты, полученные только с одним пребиотическим лечением.

В абдоминальной хирургии стали применяться пробиотики из споровых микробов (*Bacillus*). Хотя споровые микробы не входят в состав нормальной микрофлоры, являются транзитными микроорганизмами, но они выделяют целый ряд биоактивных веществ, подавляющих патогенные и УПБ, задерживающих их транслокацию во внутренние органы, стимулирующих фагоцитарную активность макрофагов. При наличии воспалительного очага или раны аэробные спорообразующие бактерии поступают в них и местно проявляют ингибирующий эффект против УПБ, лизируют мертвые клетки, способствуют репаративным процессам [28]. В Европе находит широкое применение пробиотик бактисубтил фирмы «Galenika» (Югославия) и французской фирмы «Marion Merrel». Основой препарата является штамм *B. cereus* IP 5832. Пробиотик цереобиоген (Китай) содержит другой штамм *B. cereus* – DM-423. Итальянской фирмой Sanofi «Winthrop» создан пробиотик энтерогермин. В нашей стране применяются свыше 15 лет споровые пробиотики – биоспорин, бактиспорин, споробактерин [28–32]. Споробактерин был успешно использован в абдоминальной хирургии для лечения острого деструктивного панкреатита, для профилактики ПИО у больных с осложненной желчнокаменной болезнью и со спаянной кишечной непроходимостью. При обычной схеме антибиотикотерапии осложнения возникли в 21,8% случаев; при применении споробактерина – в 2,8% [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствует в пользу необходимости привлечения более пристального внимания к возможности использования про-, пре- и симбиотиков в абдоминальной хирургии и трансплантации печени. Трудность верификации эффективности применения пробиотических препаратов в соответствии с требованиями доказательной медицины, как следует из приведенных данных, связана прежде всего с многочисленностью учитываемых факторов, относящихся к филогене-

тическим особенностям микроорганизмов, используемых в качестве основы биологически активных препаратов, и особенностями индивидуальных и интегрированных эффектов, наблюдаемых при комплексном применении про-, пре- и симбиотиков, а также различиями, связанными с исходным патологическим состоянием пациентов. Вместе с тем результаты опубликованных рандомизированных клинических исследований и собственный опыт применения пробиотиков подтверждают необходимость продолжения дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки новых способов повышения эффективности реабилитации пациентов после ОТПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.: Триада, 2010. 382.
Infection in transplantation / Ed. S.V. Gautier M.: Triada, 2010. 382.
2. *William N.T.* Probiotics // *Am. J. Health System – Pharmacy*. 2010; 67 (6): 449–458.
3. *Lata J., Jurankova J., Kopacova M.* Probiotics in hepatology // *World J. Gastroenterol*. 2011; 17 (24): 2890.
4. *Kinross J., von Roon A.C., Penney N.* The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care // *Curr. Pharm. Des*. 2009. 15913: 1537–1545.
5. *Хасанова Т.В.* Использование бактиспорина и СПСА-вакцины для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в хирургии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2003.
Hasanova T.V. Using baktisporin and SPSA vaccine for the prevention and treatment of septic complications in surgery: Authoref. dis ... cand. med. nauk. Ufa, 2003.
6. *Anderson A.D.G., McNaught C.E., Jain P.K., MacFie J.* Randomised clinical trial of symbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut*. 2004; 53: 241–245.
7. *Piselli P., Zanfi C., Corazza V.* Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy // *Transplant. Proc*. 2007; 39 (6): 1950–1952.
8. *Saner F.H., Olde Damink S.W., Paviakovic G.* Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients // *Ttransplantation*. 2008; 85 (11): 1564–1568.
9. *Jeong Eun Kim, Seak Hee Oh, Kyung Mo Kim* Infections after living donor liver transplantation in children // *J. Korean Med. Sci*. 2010; 25 (4): 527–531.
10. *Jeppsson B., Mangell P., Thorlacius H.* Use of probiotics as prophylaxis for postoperative infections // *Nutrients*. 2011; 3 (5): 604–612.
11. *Wang H., Zhang W., Zuo L.* Bifidobacteria may be beneficial to intestinal microbiota and reduction of bacterial translocation in mice following ischaemia and reperfusion injury // *Br. J. Nutr*. 2012; 5: 1–9.
12. *Rayes N., Pilarski T., Stockmann M.* Effect of pre- and probiotics on liver regeneration after resection: a randomized, double-blind pilot study // *Benef. Microbes*. 2012; 3 (3): 237–244.
13. *Sahin I., Acar S., Ozaydin I.* Investigation of the effects of probiotic bacteria on bacterial translocation that developed during diagnostic laparoscopy: an experimental study // *Microbiyol. Bul*. 2012; 46 (4): 660–670.
14. *Seehofer D., Rayes N., Schiller R.* Probiotics partly reverse increased bacterial translocation after simultaneous liver resection and colonic anastomosis in rats // *J.Surg. Res*. 2004. 4. 117 (2): 262–271.
15. *Zhou H.J., Yin L., Chen C.Q.* Administration of probiotics reduces bacterial translocation after intestinal transplantation in rats // *Transplant. Proc*. 2010; 42 (10): 4643–4647.
16. *Jiang J.W., Ren Z.G., Chen L.Y.* Enteral supplementation with glycyl-glutamine improves intestinal barrier function after liver transplantation in rats // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*. 2011; 10 (4): 380–385.
17. *Reddy B.S., MacFie J., Gatt M.* Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy // *Br. J. Surg*. 2007; 94: 546–554.
18. *Sugawara G., Nagino M., Nishio H.* Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: A randomized controlled trial // *Ann. Surg*. 2006; 244: 706–714.
19. *Hovart M., Krebs B., Potrč S.* Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery // *Wien. Klin. Wochenschr*. 2010; 122: 26–30.
20. *Rayes N., Hansen S., Seehofer D.* Early enteral supply of fiber and *Lactobacilli* versus conventional nutrition: A controlled trial in patients with major abdominal surgery // *Nutrition*. 2002; 18: 609–615.
21. *Rayes N., Seehofer D., Theruvath T.* Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial // *Am. J. Transplant*. 2005; 5 (1): 125–130.
22. *Eguchi S., Takatsuki M., Hidaka M.* Perioperative symbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study // *Am. J. Surg*. 2011; 201 (4): 498–502.
23. *Malaguarnera M., Gargante M.P., Malaguarnera G.* Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010. 22 (2): 199–206.
24. *Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K.* An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. 20 (6): 506–511.
25. *Ren Z.G., Liu H., Jiang J.V.V.* Protective effect of probiotics on intestinal barrier function in malnourished rats after liver transplantation // *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int*. 2011. 10 (5): 489–496.
26. *Uchida K., Takahashi T., Inoue M.* Immunonutritional effects during synbiotics therapy in pediatric patients with short bowel syndrome // *Pediatr. Surg. Int*. 2007; 23 (3): 243–248.
27. *Barnes J.L., Hartmann B., Holst J.J.* Intestinal adaptation is stimulated by partial enteral nutrition supplemented with the prebiotic short-chain fructooligosaccharide

- in neonatal intestinal piglet model // JPEN J. Parenter Enterol Nutr. 2012; 36 (5): 524–537.
28. *Осипова И.Г., Михайлова Н.А., Сорокулова И.Б., Васильева Е.А.* Споровые пробиотики // Журн. микробиол. 2003; 3: 113–119.
Osipova I.G., Mikhailova N.A., Sorokulova I.B., Vasilieva E.A. Spore probiotics // Zhurn. mikrobiol. 2003; 3: 113–119.
29. *Парахонский А.П.* Роль бактериальной транслокации в развитии хирургического сепсиса // Успехи современного естествознания. 2007; 7: 18–22.
Parakhonskiy A.P. The role of bacterial translocation in the development of surgical sepsis // Success of modern science. 2007; 7: 18–22.
30. *Пушкарев А.М.* Эффективность пробиотика бактиспорина в терапии внутригоспитальных инфекций // Урология. 2005; 4: 48–53.
Pushkarev A.M. Efficiency of probiotic baktisporin in hospital infections therapia // Urology. 2005; 4: 48–53.
31. *Слепых Н.И., Третьяков А.А., Стадников А.А., Петров С.В.* Эффективность споробактерина в профилактике и лечении постоперационных раневых инфекций // Вестник хирургии им. Н.И. Грекова. 2003; 162 (1): 65–69.
Slepyh N.I., Tretyakov A.A., Stadnikov A.A., Petrov S.V. Efficiency of sporobakterin in the prevention and treatment of post-operative wound infections // Vestnik surgery N.I. Grekova. 2003; 162 (1): 65–69.
32. *Тарасенко В.С.* Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2000.
Tarasenko V.S. Acute destructive pancreatitis. Some aspects of the pathogenesis and treatment: Aftoref. dis. ... doct. med. nauk. Orenburg, 2000.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Миронков А.Б.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения Москвы»

(гл. врач – к. м. н. А.В. Саликов), Москва, Российская Федерация

Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической систолической дисфункцией левого желудочка при ишемической болезни сердца до сих пор неоднозначны. Выявление нефункционирующего, но жизнеспособного миокарда, который способен восстановиться после реваскуляризации, очень важно в определении прогноза лечения. Гибернирующий миокард может быть выявлен различными методами, и его наличие и распространенность являются предиктором функционального и структурного восстановления после реваскуляризации. Новые устройства и методики лечения улучшают прогноз, что подтверждено рядом клинических исследований. Рандомизированное исследование для оценки эффективности коронарной реваскуляризации у пациентов с хронической дисфункцией левого желудочка, получающих оптимальное медикаментозное лечение и новейшие устройства, объективно необходимо.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, реваскуляризация миокарда.

MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION: PROBLEM STATEMENT

Mironkov A.B.

City clinical hospital № 12 Department of healthcare of Moscow

(Head – cand. of med. sci. A.V. Salikov), Moscow, Russian Federation

Outcomes of myocardium revascularization in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction due to coronary artery disease are still unclear. The identification of dysfunctional myocardial with residual viability that can improve after revascularization are very important for further patient treatment. Hibernating myocardium can be identified by different methods and its presence and extent can predict functional and structural recovery after revascularization. New medical treatments and devices, have improved the prognosis of this patients and their use is supported by a number of clinical trials. The prognostic benefits of coronary revascularization for patients with chronic left ventricular dysfunction on optimal medical therapy and novel devices a randomized trial is still needed.

Key words: coronary artery disease; chronic heart failure; myocardium revascularization.

Наиболее распространенной причиной развития сердечной недостаточности (СН) является поражение коронарных артерий. Так, согласно данным регистра ADHERE, 60% пациентов с СН, включенных в исследование, имели коронарный анамнез [1]. Аналогично этому среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), включаемых в разнообразные клинические исследования, ишемическая болезнь сердца указывается как этиологическая причина в 68% случаев [2].

По эпидемиологическим данным, полученным в результате исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН (включало 22 региона РФ), в России распространенность ХСН I–IV ФК достигает 7% случаев, или 7,9 млн человек. Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) определена у 4,5% населения (5,1 млн человек), а распространенность терминальной

стадии ХСН (III–IV ФК) составляет 2,1% случаев (2,4 млн человек) [3, 4].

Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) при наличии или отсутствии симптомов сердечной недостаточности (СН) до настоящего времени неоднозначны. Выявление дисфункциональных, но жизнеспособных сегментов миокарда, которые могут восстановить свою функцию после реваскуляризации, играет решающую роль в определении тактики лечения пациента. Перспектива восстановления насосной функции миокарда и насколько это восстановление будет значимым – главный вопрос, который встает перед кардиологами и кардиохирургами при формировании листа ожидания трансплантации сердца. Гибер-

нирующий миокард (т. е. хронически дисфункциональная, но все еще жизнеспособная ткань) может идентифицироваться с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) синхронизированной с ЭКГ. По факту его наличия можно прогнозировать функциональное восстановление после ревааскуляризации. До введения β -блокаторов в качестве рутинного метода лечения СН хирургическая ревааскуляризация являлась методом, который улучшал показатели восстановления миокарда этих пациентов. В настоящее время новые методы лечения и устройства, такие как ресинхронизация и имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы, улучшили прогноз жизни пациентов с СН и стали широко применяться благодаря обнадеживающим результатам, полученным в ряде клинических исследований. Для корректного решения вопроса о прогностических преимуществах коронарной ревааскуляризации у пациентов с ИБС и хронической дисфункцией ЛЖ при оптимальной медикаментозной терапии с имплантацией электростимулирующих устройств различного типа необходимо рандомизированное исследование. В таком исследовании необходимо определение исходного уровня жизнеспособности миокарда ЛЖ. Данный обзор представляет собой рассмотрение основных клинических исследований и метаанализов, которые затрагивали этот вопрос на протяжении последних десятилетий.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Два исследования начала 70-х годов показали, что у пациентов с ИБС нарушения кинетики стенок ЛЖ не обязательно были связаны с необратимыми рубцовыми изменениями и могли регрессировать при введении инотропных препаратов. Подобное улучшение наблюдалось и после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) [5, 6]. Кратковременное улучшение региональной и глобальной сократимости дисфункционального миокарда, индуцированного норадреналиновой стимуляцией, также наблюдалось после проведения АКШ и в другом

исследовании [7]. В 90-х годах появилось предположение о том, что, по крайней мере, два различных механизма лежат в основе систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИБС. Первый – это необратимая потеря кардиомиоцитов и заместительный фиброз после инфаркта миокарда (ИМ). Вторая – хроническая дисфункция жизнеспособного миокарда с сохранением целостности мембран кардиомиоцитов и сократительных волокон, функция которых может восстановиться при последующей ревааскуляризации [8]. В последнем случае речь идет о гибнущем миокарде, то есть состоянии, которое в настоящее время считается следствием повторяющихся эпизодов ишемии [7–10].

Кратковременная сократительная дисфункция следует за эпизодами ишемии при увеличении потребности миокарда в кислороде в тех его областях, которые кровоснабжаются коронарными артериями, имеющими значимые атеросклеротические сужения и где, соответственно, ограничен резерв коронарного кровотока [7, 11]. Исследование жизнеспособности миокарда может помочь выявить области гибернации с хронической дисфункцией миокарда, а также определить тех пациентов, для кого коронарная ревааскуляризация будет эффективна [12].

ВЫЯВЛЕНИЕ ГИБЕРНИРУЮЩЕГО МИОКАРДА

^{18}F -фтордезоксиглюкоза ($^{18}\text{ФДГ}$) в сочетании с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) считается стандартом оценки жизнеспособности миокарда, особенно у пациентов с тяжелыми нарушениями фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) [13]. Признак несоответствия перфузии и метаболизма считается признаком гибернации миокарда [14]. Перфузия, оцениваемая измерителем потока ($^{13}\text{NH}_3$), снижается, в то время как показатель метаболизма (поглощение $^{18}\text{ФДГ}$) сохраняется на прежнем уровне [15].

Кроме того, использование специального протокола позволяет количественно оценить скорость метаболизма глюкозы (мкмоль/г/мин) [16]. $^{18}\text{ФДГ}$ -ПЭТ определяет метаболическую активность клеток миокарда и обладает самой высокой чувствительностью по сравнению с другими методами прогнозирования эффекта ревааскуляризации и последующего восстановления ЛЖ, в то время как другие методы оценки сократительного резерва, такие как

Миронков Алексей Борисович – к. м. н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ № 12 ДЗМ» (гл. врач – к. м. н. А.В. Саликов), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Миронков Алексей Борисович. Адрес: 115516, г. Москва, ул. Бакинская, дом 26, каб. 627. Телефон: 8 925 507 18 42. E-mail: medax@mail.ru

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

For correspondence: Mironkov Alexey Borisovich. Address: Apt. 627, 26, Bakinskaya Str., Moscow, 115516. Phone: +7 925 507 18 42. E-mail: medax@mail.ru

стресс-эхокардиография с добутамином (СЭД), обладают большей специфичностью [8, 15].

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

В исследовании CASS 780 пациентам с ишемической болезнью сердца проводили либо медикаментозное, либо хирургическое лечение и сравнивался показатель выживаемости в течение 5 лет наблюдения. Эти результаты привели к выводу о том, что шунтирование можно откладывать до момента «ухудшения симптомов до такой степени, когда требуется обязательное хирургическое вмешательство» [17]. На протяжении десятилетий хирургическая реваскуляризация является эффективным методом лечения, способным снизить выраженность стенокардии и улучшить качество жизни [18].

Несмотря на то что коронарная реваскуляризация выполняется часто, ее роль в лечении пациентов с умеренной и тяжелой дисфункцией ЛЖ без стенокардии или обратимой ишемией миокарда остается неопределенной [19]. Последние Европейские рекомендации по лечению сердечной недостаточности (СН) не рассматривают проведение реваскуляризации в качестве обязательного компонента терапии для пациентов с хронической ишемической дисфункцией ЛЖ, если они не страдают выраженной стенокардией. Такой подход обусловлен неопределенностью соотношения пользы реваскуляризации и степени риска осложнений, связанных с процедурой, что предопределено, в свою очередь, отсутствием рандомизированных испытаний, сравнивающих оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), в том числе ресинхронизацию и установку имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов (ИКД), с ОМТ в комбинации с реваскуляризацией путем АКШ либо чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [20]. Кроме того, нередко в клинической практике степень жизнеспособности миокарда до проведения реваскуляризации не оценивается, и даже в исследовании STICH, посвященном хирургическому методу лечения ишемической сердечной недостаточности, жизнеспособность миокарда включенных в исследование пациентов не оценивалась для выбора метода лечения [21].

ПАЦИЕНТЫ С СОХРАННОЙ ФВ ЛЖ

В ряде рандомизированных исследований оценивали прогностическую ценность реваскуляризации с помощью АКШ либо ЧКВ у большого числа пациентов (>7800 человек) с ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса левого желудочка [22–26]. В 90-х годах исследование методов лечения с применением аторвастатина либо

реваскуляризации было одним из первых рандомизированных исследований, сравнивающих лечение с помощью гиполипидемических препаратов с реваскуляризацией миокарда методом ЧКВ. Несмотря на относительно короткий период наблюдения (18 месяцев), применение интенсивной гиполипидемической терапии оказалось, по крайней мере, не менее эффективным методом, чем ЧКВ, по критерию снижения частоты ишемических эпизодов для пациентов с хронической ИБС низкого риска [27].

Последние клинические результаты исследования COURAGE подтвердили эти результаты у 2287 пациентов, рандомизированных на ОМТ в комбинации с ЧКВ и без реваскуляризации. Основные результаты данного исследования у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($60 \pm 11\%$) не демонстрируют различия между выбранными методами лечения ($p = 0,62$) в первичной конечной точке (острый ИМ или смерть) для среднего периода наблюдения 4,6 года [22]. Применение ОМТ в COURAGE приводило к значительному снижению ишемии с помощью антиангинальной терапии в сочетании со стратегией оптимального контроля факторов риска и изменения образа жизни. Это исследование включало в себя подгруппу из 314 пациентов, у которых использовалась ОЭКТ для измерения распространенности ишемии до и спустя 6–18 месяцев после лечения [28].

Основные результаты этого проспективного исследования в подгруппе показали, что у пациентов, которые лечились с применением ЧКВ+ОМТ, отмечено значительное уменьшение частоты выявления ишемии (33% против 19%), особенно умеренной и тяжелой степени (78% против 52%, $p = 0,007$), в случаях распространения ишемии более чем на 10% миокарда ЛЖ. У пациентов со снижением частоты выявления ишемии риск смерти или ИМ был ниже, особенно если исходная ишемия была умеренной или тяжелой. Более чем пятипроцентное снижение частоты выявления ишемии приводило к снижению показателей смертности и ИМ в обеих группах лечения. Тем не менее не определены связь между симптомами стенокардии и степенью ишемии миокарда и их прогностическая ценность.

Пациенты с сахарным диабетом были включены в исследование BARI 2D. У 2368 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (средняя продолжительность диабета – 10 лет, симптомы стенокардии имели 82% пациентов) были выявлены аналогичные 5-летние показатели смертности в обеих группах – с медикаментозной терапией и реваскуляризацией методом ЧКВ или АКШ [24]. Только анализ вторичной конечной точки (комбинация кардиальной смерти и ИМ) показал эффективность АКШ у пациентов с более распространенным поражением коронарного русла по сравнению с медикаментозной терапией или ЧКВ, однако различий меж-

ду ЧКВ и медикаментозным лечением не было [29]. Дальнейшие доказательства эквивалентности современной ОМТ и реваскуляризации получены при исследовании ОАТ, включавшем 2185 пациентов [23]. Результаты показали, что ЧКВ на инфаркт связанной артерии через 3–28 дней с момента заболевания не имело преимуществ по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Критериями исключения из исследования ОАТ были обратимые дефекты перфузии в нескольких областях, сохраняющаяся стенокардия покоя или стенокардия напряжения высокого функционального класса (ФК) после инфаркта миокарда и трехсосудистое поражение с выраженностью стенозирования коронарных артерий более 70% [30]. Эти результаты можно объяснить тем, что распространенность ишемии у пациентов исследования ОАТ, которые были обследованы с помощью стресс-ЭХОКГ или ОЭКТ, была слишком мала (так, по данным COURAGE, минимальная распространенность ишемии, при которой наблюдался клинический эффект от проводимого лечения, составила 10% и более от массы миокарда ЛЖ). Другим важным фактором могло явиться то, что ишемия сама по себе не является достаточно мощным детерминантом прогноза по сравнению с гибернацией при лечении методом реваскуляризации. Менее масштабное рандомизированное швейцарское исследование лечения безболевого формы ИБС – SWISSI II показало, что у пациентов с недавно перенесенным ИМ ЧКВ снижает долгосрочный риск (10 лет) основных сердечно-сосудистых событий (кардиальной смерти, ИМ и/или необходимости повторной реваскуляризации) по сравнению с ОМТ у пациентов с безболевого ишемией, выявленной при помощи стресс-ЭХОКГ или ОЭКТ. Кроме того, фракция выброса левого желудочка оставалась сохранной у пациентов, прошедших процедуру ЧКВ (54–57%), при этом значительно снизилась у пациентов, лечившихся только с помощью ОМТ (с 60 до 49%, $p < 0,001$) [25].

ПАЦИЕНТЫ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И/ИЛИ СН

По результатам ряда исследований, у пациентов с ИБС и сохранной фракцией выброса левого желудочка (например, BARI-2D) выявлены подгруппы больных, у которых коронарная реваскуляризация приносит пользу. Однако до сих пор не существует рандомизированного исследования, которое рассматривало бы эту проблему у пациентов с ишемической систолической дисфункцией, за исключением исследования STICH [21].

Ретроспективный анализ подгруппы больных в рандомизированном исследовании CASS показал, что в 10-летнем периоде наблюдения показатель смертности у пациентов с ФВ ЛЖ 35–50% при

выполнении АКШ снижается по сравнению с медикаментозной терапией [26]. Основными ограничениями данного анализа является то, что медикаментозная терапия не была по сегодняшним меркам оптимальной, а также то, что общее число пациентов составило 160 человек и у пациентов с симптомами СН не наблюдалось очевидного клинического улучшения после проведения реваскуляризации.

МЕТААНАЛИЗ И РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2002 году Allman и соавт. [31] опубликовали масштабный метаанализ на основе 24 ретроспективных исследований, опубликованных до 1999 года. В исследованиях оценивались результаты лечения 3088 пациентов с ФВ ЛЖ $32 \pm 8\%$, у которых анализировали жизнеспособность миокарда при подготовке к реваскуляризации. Период наблюдения составил 25 ± 10 месяцев. У пациентов с жизнеспособным миокардом реваскуляризация способствовала 79,6% снижению ежегодной смертности по сравнению с медикаментозным лечением, в то время как реваскуляризация не была эффективной для пациентов с минимальным количеством такого миокарда или его отсутствием. Данный метаанализ выявил тесную связь между жизнеспособностью миокарда, определяемой с помощью неинвазивного обследования, и повышением выживаемости после реваскуляризации у пациентов с хронической ИБС и дисфункцией ЛЖ. Эти результаты послужили основой того, что в 2010 году европейские рекомендации по выполнению реваскуляризации поддержали выполнение АКШ в качестве эффективного хирургического вмешательства для пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ $< 35\%$, даже при низком ФК стенокардии, но при условии наличия жизнеспособного миокарда с уровнем доказательства В и классом рекомендаций Па (в то время как реваскуляризация с помощью ЧКВ была рекомендована с классом Пв и уровнем доказательства С) [18]. Метаанализ Allman и соавт. [31], однако, содержал некоторые ограничения. Все исследования были ретроспективными и нерандомизированными. Крупнейшее исследование включало 353 пациента, а 12 исследований включали менее 100 пациентов в каждом [31]. Другое ретроспективное исследование Tarakji и соавт. [32] для 306 пациентов с ФВ ЛЖ $< 35\%$ и СН (проводилось в одном центре в период между 1997 и 2002 годами), которые прошли ПЭТ до реваскуляризации, подтвердило результаты, сообщенные Allman и соавт. [31]. Авторы продвинулись еще на шаг, заключив, что как можно более ранняя реваскуляризация может способствовать повышению уровня выживаемости независимо от количества жизнеспособного миокарда [32].

В начале 2000-х β -блокаторы стали активно применяться для лечения пациентов с дисфункцией ЛЖ, поскольку они доказали свою высокую эффективность в снижении смертности у пациентов с СН [33]. Таким образом, эффективность реваскуляризации для пациентов, у которых широко используются адренергические блокаторы и имплантируемые устройства, должна в ближайшие годы быть пересмотрена.

В 2008 году Samic и соавт. рассмотрели 14 исследований, проведенных по установленной методике оценки жизнеспособности у пациентов с ФВ ЛЖ < 45% в связи с ИБС и опубликованных в период между 1998 и 2006 годами. Аналогично Allman и соавт. они обнаружили ежегодное снижение смертности от 12% у пациентов, подвергавшихся только медикаментозному лечению, до дополнительных 4% у пациентов, которые прошли процедуру реваскуляризации при наличии жизнеспособного миокарда [8]. С другой стороны, уровень ежегодной смертности, наблюдаемый у пациентов в группе ОМТ, не зависел от наличия жизнеспособного миокарда, что противоречит выводам Allman и соавт. [31]. Данное расхождение может быть результатом оптимизации медикаментозного лечения пациентов и применением имплантируемых устройств в соответствии с более поздними требованиями [18, 20, 34–36].

РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ ДРУГИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ лечения подгруппы пациентов с ФВ ЛЖ < 44% из исследования ОАТ и рандомизацией на ЧКВ или медикаментозную терапию продемонстрировал, что при сравнении 743 пациентов с ФВ ЛЖ < 44% с 1442 пациентами с ФВ ЛЖ > 44% не обнаружилось связи между исходной ФВ ЛЖ и выраженностью лечебного эффекта. Отмечается тенденция к большей вероятности повторного инфаркта миокарда в подгруппе пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, прошедших процедуру ЧКВ [37].

Выводы канадского исследования TOSCA-2 с участием пациентов, рандомизированных на ЧКВ и медикаментозную терапию ($n = 381$), также соответствуют приведенным выше результатам. ЧКВ в подострой фазе ИМ с реканализацией и стентированием хронической окклюзии инфаркт-связанной артерии не влияло на величину ФВ ЛЖ. При этом ФВ ЛЖ умеренно увеличилась в обеих группах без достоверного различия между ними. После ЧКВ ФВ увеличилась на $4,2 \pm 8,9\%$, а в группе медикаментозной терапии – на $3,5 \pm 8,2\%$ ($p = 0,47$) [38]. В небольшом проспективном исследовании влияние ЧКВ на функцию миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла оценивалось с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Спустя шесть месяцев после успешной реваскуляризации ФВ ЛЖ увеличилась с $46 \pm 12\%$ до $51 \pm 13\%$ [39]. Возможно, что улучшения можно добиться чаще с помощью АКШ по причине, как правило, более полной реваскуляризации по сравнению с ЧКВ. Необходимость и возможность достижения полной реваскуляризации может стать важным фактором в принятии окончательных клинических решений. В рандомизированном исследовании Cleland и соавт. [40] рассмотрели воздействие карведилола на величину фракции выброса левого желудочка у пациентов с гибернирующим миокардом и пришли к выводу о том, что карведилол способен улучшить функцию гибернирующего или ишемизированного миокарда. У пациентов с большим объемом гибернирующего/ишемизированного миокарда наблюдалось более значительное увеличение ФВ ЛЖ с применением карведилола [40].

ИССЛЕДОВАНИЕ PARR-2

Исследование PARR-2 является первым проспективным исследованием, направленным на решение вопроса об эффективности реваскуляризации у пациентов с СН и принятием решения на основании результатов ПЭТ – «стратегия ПЭТ» по сравнению со стандартным подходом [41]. PARR-2 представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование с участием 428 пациентов с ФВ ЛЖ < 35% в сочетании с ИБС, которые готовились к реваскуляризации или трансплантации сердца. Распространенность рубцовых изменений миокарда, а также распространенность и выраженность обратимых нарушений перфузии, определенные с помощью ПЭТ, были рассмотрены в контексте прогнозирования восстановления ЛЖ после реваскуляризации. Используя результаты интерпретации изображений ПЭТ, кардиолог и хирург решали, следует ли выполнять реваскуляризацию. Несмотря на то что наблюдалась тенденция к улучшению результатов при использовании ПЭТ, для принятия клинического решения в целом результаты были неубедительными. Спустя 1 год доля пациентов, которые пережили одну из конечных точек исследования (кардиальная смерть, ИМ и госпитализация в связи с кардиологической патологией), составила 30% в «стратегии ПЭТ» против 36% в «стандартной стратегии лечения» (относительный риск 0,82%, 95% CI 0,59–1,14; $p = 0,16$). Примечательно, что у 206 пациентов, которые не подвергались коронарографии в недавнем прошлом, отмечено значимое сокращение кардиальной смерти при лечении по «стратегии ПЭТ», однако абсолютное число таких случаев было небольшим. Пациенты, которые не подвергались коронарографии, представляли собой группу более тяжелых больных с более низкой фракцией выбро-

са левого желудочка, с более выраженной почечной дисфункцией, и среди них было больше пациентов, перенесших АКШ [41]. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании большинство пациентов (>70%) подверглись реваскуляризации в виде АКШ, что предполагает более тяжелое и распространенное поражение коронарных артерий. У таких пациентов решение о выполнении реваскуляризации становится еще более сложным, и ПЭТ может помочь оптимизировать отбор пациентов при одновременном снижении необходимости в проведении коронарной ангиографии у пациентов без доказательств жизнеспособности миокарда. Тем не менее следует отметить, что в исследовании PARR-2 в 25% случаев было выявлено отклонение стратегии, продиктованной результатами ПЭТ. Специальный анализ соблюдения данной стратегии выявил значительное снижение соотношения риска достижения первичной конечной точки по сравнению со стандартной стратегией лечения [41]. Специальный анализ показал, что «стратегия ПЭТ» оказалась более эффективной в центрах с большим опытом использования ПЭТ и ее доступностью [42].

В исследовании PARR-2 отдельный анализ лечения 182 пациентов, рандомизированных на «стратегию ПЭТ», продемонстрировал, что 7% от всего объема ЛЖ – это минимальное количество жизнеспособного миокарда, которое было необходимо для достижения положительного результата. Большой объем жизнеспособной сердечной мышцы повышал эффективность реваскуляризации [43]. Данный порог значительно меньше значений в 25%, полученных при анализе нерандомизированных исследований [8]. В целом результаты данного исследования поддерживают предположение о том, что визуализация жизнеспособности миокарда имеет клиническую значимость в выявлении пациентов с высоким риском, для которых реваскуляризация может быть эффективной и является необходимой мерой для улучшения результатов лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ STICH

Концепция о том, что реваскуляризация с помощью АКШ может улучшить результаты лечения пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ, подтверждается в исследовании STICH. Пациенты с ФВ ЛЖ < 35%, подвергшиеся операции АКШ без реконструкции ЛЖ, имели периоперационную летальность 5% и частоту инсультов 3% [44]. Пациенты были отобраны и разделены на три различные группы (медикаментозное лечение, АКШ или АКШ + реконструкция ЛЖ). Следует отметить, что распределение пациентов по группам в значительной степени зависело от решения исследователя. В целом концепция, лежащая в основе данного исследова-

ния, заключается в демонстрации того, что хирургический подход превосходит медикаментозное лечение ишемической СН вне зависимости от наличия жизнеспособного миокарда. ЧКВ в исследовании STICH рассматривается как часть стратегии медикаментозного лечения, хотя было выявлено, что ЧКВ помогает эффективно восстановить коронарный кровоток с более низким уровнем госпитальной летальности и меньшим количеством осложнений, чем при АКШ [45]. Кроме того, вопрос о необходимости хирургической реконструкции или протезирования митрального клапана при наличии выраженной его недостаточности решался на усмотрение хирурга. Также оригинальный протокол исследования STICH не предполагает использования других современных методов лечения ХСН, которые могут влиять на результат и применяться в комбинации с реваскуляризацией, а именно использование имплантируемых ресинхронизирующих устройств и кардиовертер-дефибрилляторов. Кроме того, жизнеспособность миокарда оценивалась не у всех пациентов, а у пациентов, у которых она оценивалась, использовались различные методы, что ведет к значительной неточности при определении ее значения. Результаты исследования жизнеспособности миокарда ЛЖ не влияли на выбор метода лечения. В целом исследование пострадало от того, что его дизайн разрабатывался в конце 90-х годов, когда смертность и у пациентов с ХСН ишемического генеза была высока, а многие эффективные лекарственные средства, подходы к реваскуляризации и устройства не использовались и/или были труднодоступны [46–48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, жизнеспособность миокарда ЛЖ при его систолической дисфункции ишемического генеза является на сегодняшний день, пожалуй, ключевым фактором в определении тактики лечения пациентов данной категории. Эффективность же реваскуляризации у таких больных до сих пор не имеет однозначной оценки, что подтверждает необходимость проведения новых исследований с применением самых современных лекарственных средств, устройств и методик, усиливающих пользу реваскуляризации, с обязательной предварительной оценкой жизнеспособности миокарда для определения ее влияния на результат реваскуляризации.

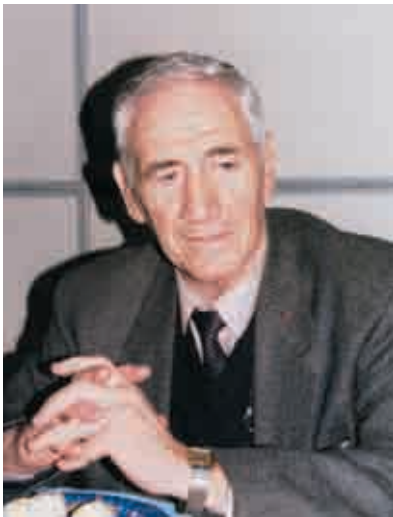
Анализ результатов представленных исследований позволяет видеть определенную тенденцию к преобладанию пользы от проведения реваскуляризации у пациентов с ХСН ишемического генеза. Патологической основой для таких представлений является критическая ишемия жизнеспособного миокарда в результате длительного, стойкого нарушения коронарного кровообращения.

Факторами, оказывающими определяющее влияние на результат, являются количество жизнеспособного миокарда, глубина его повреждения и техническая возможность реконструкции коронарной циркуляции. Восстановление адекватного кровоснабжения способного функционировать ишемизированного миокарда позволяет снизить клинические проявления заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams Jr K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart. J.* 2005; 149: 209–216.
2. Gheorghide M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease // *Circulation.* 1998; 97: 282–289.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Первые результаты национального эпидемиологического обследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА–О–ХСН // *Сердечная недостаточность.* 2003; 4 (3): 116–120.
Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. The first results of a national epidemiological study – epidemiological study of patients with CHF in real practice (referral) – the EPOHA-O-HSN study // *Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2003; 4 (3): 116–120.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Сердечная недостаточность.* 2002. 10: 57–58.
Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Epidemiological study heart failure: problem statement // *Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2002; 10: 57–58.
5. Horn H.R., Teichholz L.E., Cohn P.F., Herman M.V., Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: The epinephrine ventriculogram // *Circulation.* 1974; 49: 1063–1071.
6. Helfant R.H., Pine R., Meister S.G., Feldman M.S., Trout R.G., Banka V.S. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: Correlation with post coronary bypass ventriculography // *Circulation.* 1974; 50: 108–113.
7. Wijns W., Vatner S.F., Camici P.G. Hibernating myocardium // *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 173–181.
8. Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation and assessment of myocardial viability // *Circulation.* 2008; 117: 103–114.
9. Diamond G.A., Forrester J.S., de Luz P.L., Wyatt H.L., Swan H.J. Postextrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation // *Am. Heart. J.* 1978; 95: 204–209.
10. Rahimtoola S.H. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina // *Circulation.* 1985; 72: V123–V135.
11. Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1782–1788.
12. Tillisch J., Brunken R., Marshall R., Schwaiger M., Mandelkern M., Phelps M. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography // *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 884–888.
13. Schinkel A.F., Bax J.J., Poldermans D., Elhendy A., Ferrari R., Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium: Diagnosis and patient outcomes // *Curr. Probl. Cardiol.* 2007; 32: 375–410.
14. Bateman T.M., Heller G.V., McGhie A.I., Friedman J.D., Case J.A., Bryngelson J.R. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: Comparison with ECG-gated Tc-99 m sestamibi SPECT // *J. Nucl. Cardiol.* 2006; 13: 24–33.
15. Ghosh N., Rimoldi O.E., Beanlands R.S., Camici P.G. Assessment of myocardial ischaemia and viability: Role of positron emission tomography // *Eur. Heart. J.* 2010. [E-pub ahead of print].
16. Marinho N.V., Keogh B.E., Costa D.C., Lammersma A.A., Ell P.J., Camici P.G. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction: New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization // *Circulation* 1996; 93: 737–744.
17. CASS. Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery: Survival data // *Circulation.* 1983; 68: 939–950.
18. Wijns W., Kolh P., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart. J.* 2010 [E-pub ahead of print].
19. McMurray J.J. Clinical practice: Systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 228–238.
20. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart. J.* 2008; 29: 2388–2442.
21. Velazquez E.J., Lee K.L., O'Connor C.M., Oh J.K., Bonow R.O., Pohost G.M. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 134: 1540–1547.
22. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1503–1516.
23. Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E., Dzavik V., Reynolds H.R., Abramsky S.J. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2395–2407.

24. Frye R.L., August P., Brooks M.M., Hardison R.M., Kelsey S.F., MacGregor J.M. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2503–2515.
25. Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D., Zuber M., Kiowski W., Buser P.T. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: The SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297: 1985–1991.
26. Alderman E.L., Bourassa M.G., Cohen L.S., Davis K.B., Kaiser G.G., Killip T. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study // *Circulation.* 1990; 82: 1629–1646.
27. Pitt B., Waters D., Brown W.V., van Boven A.J., Schwartz L., Title L.M. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease: Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 70–76.
28. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy // *Circulation.* 2008; 117: 1283–1291.
29. Chaitman B.R., Hardison R.M., Adler D., Gebhart S., Grogan M., Ocampo S. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction // *Circulation.* 2009; 120: 2529–2540.
30. Cantor W.J., Baptista S.B., Srinivas V.S., Pearte C.A., Menon V., Sadowski Z. Impact of stress testing before percutaneous coronary intervention or medical management on outcomes of patients with persistent total occlusion after myocardial infarction: Analysis from the occluded artery trial // *Am. Heart. J.* 2009; 157: 666–672.
31. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1151–1158.
32. Tarakji K.G., Brunken R., McCarthy P.M., Al-Chekakie M.O., Abdel-Latif A., Pothier C.E. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction // *Circulation.* 2006; 113: 230–237.
33. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., Katus H.A., Krum H., Mohacsi P. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
34. Ellenbogen K.A., Wood M.A., Klein H.U. Why should we care about CARE-HF? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2199–2203.
35. Sata Y., Krum H. The future of pharmacological therapy for heart failure // *Circ. J.* 2010; 74: 809–817.
36. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F. Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* 2006; 27: 1341–1381.
37. Kruk M., Buller C.E., Tcheng J.E., Dzavik V., Menon V., Mancini G.B. Impact of left ventricular ejection fraction on clinical outcomes over five years after infarct-related coronary artery recanalization (from the Occluded Artery Trial [OAT]) // *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 10–16.
38. Dzavik V., Buller C.E., Lamas G.A., Rankin J.M., Mancini G.B., Cantor W.J. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial // *Circulation.* 2006; 114: 2449–2457.
39. Kirschbaum S.W., Springeling T., Boersma E., Moelker A., van der Giessen W.J., Serruys P.W. Complete percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with impaired left ventricular function: Pre- and post-procedural evaluation by cardiac magnetic resonance imaging JACC // *Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 392–400.
40. Cleland J.G., Pennell D.J., Ray S.G., Coats A.J., Macfarlane P.W., Murray G.D. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): Randomised controlled trial // *Lancet.* 2003; 362: 14–21.
41. Beanlands R.S., Nichol G., Huszti E., Humen D., Racine N., Freeman M. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: A randomized, controlled trial (PARR-2) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2002–2012.
42. Abraham A., Nichol G., Williams K.A., Guo A., deKemp R.A., Garrard L. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: The Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial // *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 567–574.
43. D'Egidio G., Nichol G., Williams K.A., Guo A., Garrard L., deKemp R. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: A substudy of the PARR-2 trial // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2009; 2: 1060–1068.
44. Jones R.H., Velazquez E.J., Michler R.E., Sopko G., Oh J.K., O'Connor C.M. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1705–1717.
45. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961–972.
46. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539–1549.
47. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877–883.
48. Moss A.J. What we have learned from the family of multicenter automatic defibrillator implantation trials // *Circ. J.* 2010; 74: 1038–1041.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ЭДУАРДА МИХАЙЛОВИЧА БАЛАКИРЕВА

23 мая 2013 года исполнилось 80 лет главному научному сотруднику Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному врачу России, лауреату премии г. Москвы Эдуарду Михайловичу Балакиреву. В эти дни Эдуард Михайлович отметил и 55 лет своей научно-практической деятельности.

В 1958 году Э.М. Балакирев окончил лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. И.П. Павлова, по окончании института был распределен в Новгородскую область, где и работал главным врачом Кневицкой больницы до 1961 г.

С 1961-го по 1969 год Э.М. Балакирев возглавлял научно-организационный отдел в НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР, где в течение почти 10 лет активно занимался изучением состояния и организацией специализированной медицинской помощи рыбакам и морякам дальнего плавания, принимал непосредственное участие в многочисленных морских экспедициях в различные регионы Мирового океана, включая Арктику, оказывая квалифицированную медицинскую и травматологическую помощь членам экипажей морских судов. Проведенные исследования и накопленные наблюдения позволили Э.М. Балакиреву разработать обоснованные предложения по профилактике и лечению производственного травматизма у моряков и рыбаков, а также по улучшению медицинского обслуживания на торговых и промысловых судах. Разработанные им документы (приказы о штатных нормативах, положение о медицинской службе и др.) легли в основу организации медицинского обслуживания моряков и рыбаков. Материалы этих исследований были обобщены Э.М. Балакиревым в кандидатскую диссертацию на тему «Производственный травматизм и его профилактика на судах промыслового флота», которую он защитил в 1969 году.

С 1969-го по 1975 год Эдуард Михайлович работал руководителем научно-организационного отдела Института питания РАМН.

С 1975-го по 2006 год Э.М. Балакирев руководил работой научно-организационного отдела в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) Минздрава СССР, где в полной мере раскрылся его талант организатора здравоохранения, способного не только определять, планировать и выполнять сложные исследования, но и прогнозировать дальнейшее развитие здравоохранения, определять приоритетные направления для последующего внедрения их в клиническую практику, способствовать созданию в нашей стране новых центров специализированной медицинской помощи. Эдуард Михайлович является одним из авторов концепции развития трансплантологии и искусственных органов в России и Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и/или тканей человека», принятого Верховным Советом Российской Федерации в 1992 г.

Научные интересы Э.М. Балакирева были сосредоточены на изучении эпидемиологии хронической почечной недостаточности (ХПН), прогнозировании ХПН при различных типах хронического гломерулонефрита, на изучении факторов, влияющих на выживаемость больных и трансплантата после пересадки трупной почки, потребностей в программном гемодиализе и трансплантации почки больным в терминальной стадии ХПН, а также на организацию трансплантологической помощи нефрологическим больным, что в конечном итоге легло в основу его докторской диссертации «Прогнозирование развития хронической почечной недостаточности и организация трансплантологической помощи нефрологическим больным», которую он успешно защитил в 1990 году.

Э.М. Балакирев участвовал в разработке многих нормативных документов, методических рекомендаций по диагностике и лечению больных гломерулонефритом, а также по диспансеризации и социальной

реабилитации больных после аллотрансплатации почки, способствовал внедрению их в практическое здравоохранение.

Много труда и сил Э.М. Балакирев положил на подготовку Межправительственного «Соглашения о международном сотрудничестве в области трансплантации почки «Интер-трансплант». Более 10 лет он был ответственным секретарем советской части этой организации и внес значительный вклад в развитие научно-практического сотрудничества в области трансплантации почки, за что был отмечен серебряными медалями Я. Пуркинне (Чехия) и Я. Земельвейса (Венгрия).

Проработав в НИИТиИО Минздрава РФ более 30 лет, Э.М. Балакирев активно занимался вопросами организации трансплантологической помощи в стране. Под его руководством и при непосредственном участии была организована сеть региональных центров по пересадке почки и оказывалась повседневная организационно-методическая помощь. В течение 20 лет он был руководителем научно-учебного центра и обеспечивал подготовку специалистов. За эти годы специализацию в этом центре прошло свыше 700 врачей из различных регионов нашей страны и ближнего зарубежья. Его ученики возглавляют ряд центров трансплантации почки (Санкт-Петербург, Волгоград, Кишинев и др.).

С 2006 года работает главным научным сотрудником в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, занимаясь организацией трансплантологической помощи.

Свою научную работу Э.М. Балакирев успешно совмещает с педагогической деятельностью, щедро делится своими знаниями с молодыми врачами из различных регионов нашей страны. Под его консультацией и руководством были выполнены и защищены одна докторская и девять кандидатских диссертаций.

Э.М. Балакирев является автором 10 монографий и более 300 печатных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати.

Э.М. Балакирев является членом правления Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», членом редколлегии научных журналов «Трансплантология» и «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

За большой вклад в развитие отечественной трансплантологии и подготовку кадров Э.М. Балакирев был награжден орденом «Дружбы» и тремя медалями, а Российской академией естественных наук – серебряной медалью академика И.П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения». В 2006 году Эдуард Михайлович стал лауреатом премии г. Москвы в области медицины за разработку новых подходов к профилактике и лечению гепатитов В и С у больных ХПН, получающих заместительную почечную терапию.

Кроме того, он награжден Почетной грамотой мэра города Москвы.

Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов и Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов», редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» поздравляют Вас, Эдуард Михайлович, с 80-летием и 55-летием научно-практической деятельности и от всей души желают Вам доброго здоровья, счастья и успехов, а главное – всегда сохранять присущий Вам энтузиазм, энергию, оптимизм, юмор и стремление к совершенствованию.



ПОЗДРАВЛЯЕМ БОРИСА ВАСИЛЬЕВИЧА ФАДИНА

18 февраля 2013 года исполнилось 60 лет Борису Васильевичу Фадину, доктору медицинских наук, заслуженному врачу России, отличнику здравоохранения, хирургу высшей категории с 35-летним хирургическим стажем.

Борис Васильевич Фадин родился в г. Каменске-Уральском Свердловской области. В 1976 году закончил лечебный факультет Свердловского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института и в том же году поступил на работу в хирургическое отделение областной клинической больницы г. Екатеринбурга.

В 1990 году под руководством профессора Алексея Александровича Спиридонова Борис Васильевич защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по проблеме хирургического лечения вазоренальной гипертензии.

В 1989 году Борис Васильевич приступил к разработке проблемы органного донорства и трансплантации внутренних органов на Урале.

В 1990 году Борисом Васильевичем успешно выполнена первая на Урале пересадка почки. В 1995 году впервые на Урале были произведены операции на мультиорганном доноре. В том же году Б.В. Фадин пишет целевую программу «Развитие мультиорганного донорства и операций на мультиорганном доноре как переходный этап к другим видам клинических трансплантаций (сердце, печень) в Свердловской области». В 2006 году он становится лауреатом премии в номинации «Операция года» за участие в первой на Урале пересадке сердца.

С 1998 года Борис Васильевич Фадин заведует отделением хирургии сосудов, где сосредоточен самый богатый в Свердловской области опыт хирургии аневризмы аорты, реконструктивной хирургии почечных и висцеральных ветвей и обширных комбинированных реконструкций при множественных поражениях брюшной аорты.

Успешная разработка нового направления в сосудистой хирургии – минимально-инвазивной хирургии аорты и аорто-подвздошных окклюзий – позволила Борису Васильевичу защитить в 2006 году диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Борис Васильевич Фадин – член Российского научного общества ангиохирургов и Европейского общества сосудистых хирургов, а также член Российского трансплантологического общества (РТО), автор более 100 научных публикаций и двух патентов по проблемам ангиохирургии.

Руководство областной клинической больницы г. Екатеринбурга и сотрудники отделения горячо поздравляют Бориса Васильевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

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

ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений, успешно развивает хирургическую науку, разрабатывает современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, готовит врачей 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.



**ПАМЯТИ
ВЕНИАМИНА ВЛАДИМИРОВИЧА
ГОРБУНОВА
(02.01.1940–08.03.2013)**

8 марта 2013 г. на 74-м году жизни скоропостижно скончался Вениамин Владимирович Горбунов – хирург-трансплантолог, стоявший у истоков трансплантации почки в нашей стране, заслуженно и хорошо известный в российском и зарубежном профессиональном сообществе.

Вениамин Владимирович родился 2 января 1940 года в г. Ленинск-Кузнецком в семье потомственных шахтеров. Вопреки традициям династии он твердо решил стать врачом и поступил в Кемеровский государственный медицинский институт, который закончил в 1965 году. После окончания института работал в Кемеровской областной больнице № 1 врачом отделения анестезиологии и реанимации, а с 1969 года – старшим ординатором отделения хронического гемодиализа, став одним из пионеров в области заместительной почечной терапии в нашей стране. В.В. Горбунов участвовал в первой трансплантации почки в Сибири, которую выполнил в 1971 году профессор Т.И. Шраер.

В 1975 году В.В. Горбунов переезжает в Москву и возглавляет вновь созданное отделение гемодиализа в клинической больнице № 119, относящейся к 3 ГУ МЗ СССР. В те годы это отделение стало одним из передовых в стране, во многом благодаря энтузиазму и работоспособности «кемеровского сибиряка».

В это время в стране начинают открываться первые немногочисленные отделения пересадки почки, и В.В. Горбунов обращается к этой проблеме, понимая ее перспективность. Он идет на стажировку в НИИ трансплантации органов и тканей, возглавляемый тогда В.И. Шумаковым, проводит там дни и ночи. И уже в 1976 году в его отделении выполняется первая трансплантация почки при участии В.И. Шумакова. Все последующие годы профессиональная деятельность В.В. Горбунова была неразрывно связана с Институтом трансплантологии. Академик РАН и РАМН Валерий Иванович Шумаков всегда считал его своим учеником, высокопрофессиональным специалистом, чрезвычайно порядочным человеком и близким другом.

Более 35 лет Вениамин Владимирович Горбунов беспрерывно возглавлял отделение гемодиализа и пересадки почки ФГУЗ «КБ № 119» ФМБА России. За эти годы была оказана помощь тысячам больных. Свою последнюю успешную операцию по трансплантации почки он провел за несколько дней до внезапной смерти...

Как главный специалист ФМБА России В.В. Горбунов, рискуя собственной жизнью, неоднократно оказывал медицинскую помощь пострадавшим в чрезвычайных ситуациях – в результате аварии на Чернобыльской АЭС, землетрясения в Армении и других. За большой вклад в охрану здоровья трудящихся, многолетний добросовестный труд он неоднократно получал благодарности, награждался орденами и медалями.

Светлая память о Вениамине Владимировиче Горбунове навсегда останется в сердцах его коллег, учеников, близких родственников и друзей, и конечно, всех спасенных им пациентов.

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшения отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%¹
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и антивирусный эффект^{1,2}

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма

Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

Показания

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови.

Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

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-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У de-novo реципиентов почки возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом® у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек.

Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия.

Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

Взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутином или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата со зверобоем продырявленным, эритромицином, флюконазолом, фенитоином, карбамазепином, 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 тромбоз/боль, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертония, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, зрительная дисфункция.

Иногда наблюдались: раневые инфекции, гемолит, панцитопения, гипонатриемия 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 АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, 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.



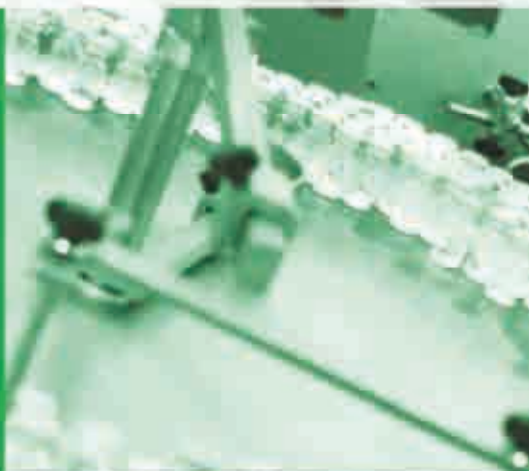


ЗАО «Р-Фарм» -
российская высокотехнологичная
фармацевтическая компания.

Сфера деятельности охватывает области,
связанные с разработкой, исследованиями,
производством, выводом на рынок широкого
спектра лекарственных средств, предназначенных
преимущественно для стационарной и
специализированной медицинской помощи.

Основными направлениями
деятельности являются:

- производство готовых
лекарственных форм,
активных
фармацевтических
ингредиентов
химической природы и
биотехнологических
субстанций
- исследования и разработка
инновационных препаратов
и технологий
- вывод на российский рынок
современных
высокоэффективных
лекарственных средств
- обучение и подготовка
специалистов
для фарминдустрии и
здравоохранения.



Эраксис

Меняет стандарты терапии инвазивного кандидоза

- Достоверное превосходство над флуконазолом в терапии инвазивной кандидозной инфекции^{2,3}
- Положительная разница в выживаемости vs. флуконазол у пациентов с инвазивным кандидозом^{3,4}
- Отсутствие известных лекарственных взаимодействий, требующих коррекции дозы¹
- Не требуется коррекция дозы в зависимости от функции печени¹

Краткая информация по применению препарата ЭРАКСИС

Международное непатентованное название: Анидулафунгин. **Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковый препарат системного применения. **Фармакологические свойства:** Анидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, селективно ингибирует 1,3-β-D- гликан-синтазу, важный компонент клеточной стенки грибов. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida spp.*, а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*. **Показания к применению:** Инвазивный кандидоз, включая кандидемию; Кандидоз пищевода. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата. Повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, к каспофунгину). **С осторожностью:** Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза. **Способ применения и дозы:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. **Инвазивный кандидоз, включая кандидемию:** в первые сутки однократно 200 мг, далее по 100 мг/сут. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя. **Кандидоз пищевода:** в первые сутки однократно 100 мг, далее по 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. Коррекция дозы у пациентов с любой степенью печеночной и почечной недостаточности не требуется. **Побочное действие:** По данным клинических исследований, нежелательные явления были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку и гипотензию. Эти явления могут быть минимизированы путем внутривенного введения анидулафунгина со скоростью, не превышающей 1,1 мг/мин. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P₄₅₀. При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий с циклоспорином, вориконазолом, такролимусом, рифампицином, а также с любыми другими лекарственными препаратами. **Форма выпуска:** Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг. **Срок годности:** Лиофилизат – 3 года. Восстановленный раствор – не более 1 часа. Раствор для инфузий – не более 24 часов.

Полная информация по препарату Эраксис содержится в инструкции по медицинскому применению.¹

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис, приказ Минздравсоцразвития России от 27.10.2011 №411996-31-2/1066. 2. Glockner A, Steinbach A, Vahreschild JJ, Cornely OA. Mycoses. 2009;52(6):476-486. 3. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al; N Engl J Med. 2007;356(24):2472-2482. 4. J.Mora-Duarte, R.Betts, C. Rotstein, et al. NEJM 2002; 347 (25): 2020- 2029



Представительство Корпорации
«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Эраксис
(анидулафунгин в/в)
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ

ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ¹



Сокращает риск² смертности от ЦМВ на 74%
общей смертности на 37%

Регистрационный номер: П N015446/01 **Торговое название препарата:** Вальцит® **Международное непатентованное название:** Валганцикловир **Показания:** лечение ЦМВ ретиinitа у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. **С осторожностью:** пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены). **Стандартный режим дозирования:** больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. **Нежелательные явления:** наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. **Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит® 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

Вальцит®
валганцикловир

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

