

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



ТОМ XIV

№3–2012

MODERN THERAPY




FORWARD THINKING



АДВАГРАФ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

 **astellas** | TRANSPLANT

 **АДВАГРАФ[®]**
такролимус, капсулы пролонгированного действия
КОНТРОЛЬ ВО ИМЯ ЖИЗНИ

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

© 2010 Astellas Pharma Europe Ltd. ADV

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XIV № 3–2012

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – академик РАМН С.В. Готье

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

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

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

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

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

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

Подписной индекс

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

Подписано к печати 15.08.12.

Тираж 1000 экз.

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

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46. Заказ 6918.

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году

Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.

Дифференцированное влияние совместимости по HLA-A, HLA-B и HLA-DR на выживаемость аллотрансплантата почки

Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Морозова В.В., Апанасенко Н.В.

HBV-инфекция de novo у пациентов после ортотопической трансплантации печени: клиническая и вирусологическая характеристика пациентов, оценка эффективности противовирусной терапии

Маломуж О.И., Чеклетова Е.В., Хизроев Х.М., Пец В.А., Фокин С.В., Таранов В.А., Цирульникова О.М., Готье С.В.

Динамика гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста с заболеваниями гепатобилиарной системы

Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Лурье Ю.Э., Бугров А.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В.

Влияние цитомегаловирусной инфекции на предиктивное значение лиганда CD-40 у реципиентов трансплантированного сердца

Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Олиференко Г.А., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г.

Первый опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае

Барбухатти К.О., Космачева Е.Д., Кижватова Н.В., Гордеева Е.В., Александрова Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Рафф С.А., Якуба И.И., Порханов В.А.

Ретроперитонеоскопическая донорская нефрэктомия: опыт выполнения 10 операций

Перлин Д.В., Александров И.В., Николаев А.Ю.

Бактериальные инфекции у реципиентов почечного аллотрансплантата

Ватазин А.В., Русанова Е.В., Зулкарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.

CONTENTS

5 EDITORIAL

ORGAN TRANSPLANTATION

6 Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011

Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S.

19 Differential impact of HLA-A, HLA-B and HLA-DR compatibility on the renal allograft survival

Abramov V.Y., Moysyuk Y.G., Kaluzhina N.N., Bogdanova N.B., Morozova V.V., Apanasenko N.V.

24 HBV-infection de novo after orthotopic liver transplantation: clinical and virological characteristics, assessment of antiviral therapy effectiveness

Malomuzh O.I., Chekletsova E.V., Khizroyev X.M., Pets V.A., Taranov V.A., Tsiurulnikova O.M., Gautier S.V.

31 Growth hormone level evolution in children with hepatobiliary diseases, undergoing liver transplantation

Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Lourie Y.E., Bougrov A.V., Tsiurulnikova I.E., Akhaladze D.G., Gautier S.V.

37 Effect of cytomegalovirus infection on the predictive value of CD-40 ligand in heart transplant recipients

Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J., Olfiferenko G.A., Chestukhin V.V., Mironkov B.L., Ilyinsky I.M., Kupriyanova A.G.

42 First experience with heart transplantation in Krasnodar region

Barbukhatti K.O., Kosmacheva E.D., Kizhvatova N.V., Gordeeva E.V., Aleksandrova E.D., Kruberg L.K., Pozdnyakova O.A., Raff C.A., Yakuba I.I., Porkhanov V.A.

48 Retroperitoneoscopic donor nephrectomy: experience with ten operations

Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Nikolaev A.Y.

54 Bacterial infections in renal allograft recipients

Vatazin A.V., Rusanova E.V., Zulkarnaev A.B., Palienko A.V., Krstic M.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кардиоресинхронизирующая терапия и перфузия миокарда левого и правого желудочков

Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Шмыров В.А., Слободяник В.В., Тонкошкурова В.В., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Шумаков Д.В.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Этиология, патогенез и морфология билиарной атрезии

Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

Медикаментозная иммуносупрессия после трансплантации печени у детей раннего возраста

Готье С.В., Мнацаканян Д.С.

Госпитальная микрофлора и биопленки

Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.И., Цирульникова О.М.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем Сергея Владимировича Готье

ИНФОРМАЦИЯ

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

Памяти академика Бориса Алексеевича Константинова

CASE REPORTS

- 60 Cardiac resynchronization therapy and myocardial perfusion of the left and right ventricles
Ostroumov E.N., Kotina E.D., Shmyrov V.A., Slobodyanik V.V., Tonkoshkurova V.V., Mozeiko N.P., Ilyinski I.M., Shumakov D.V.

LITERATURE REVIEWS

- 69 Etiology, pathogenesis and morphology of biliary atresia
Iryshkin O.E., Ilyinsky I.M., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.
- 77 Medicamentous immunosuppression in early age pediatric liver recipients
Gautier S.V., Mnatsakanyan D.S.
- 83 Nosocomial infection and microbial biofilms in surgery
Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Romanova N.I., Tsirulnikova O.M.

ANNIVERSARY

- 92 Gautier Sergey Vladimirovich

INFORMATION

- 94 On scientific and medical personnel training courses at Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs
- 96 In memory of academician Boris Alekseevich Konstantinov

Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной выпуск нашего журнала открывают результаты анализа состояния клинической трансплантации и донорства органов в Российской Федерации за 2011 год. Данные представлены по материалам IV Сообщения национального регистра Российского трансплантологического общества. Такая форма мониторинга донорской и трансплантационной активности в нашей стране проводится начиная с 2008 года, и ежегодно сообщения публикуются в открытой печати; более того, данные национального регистра включаются в международный регистр – International Registry of Organ Donation and Transplantation.

2011 год охарактеризовался стабилизацией значений показателей донорской и трансплантационной активности после непрерывного роста в течение пяти предшествующих (2006–2010) лет. Анализ работы российских трансплантологических центров показывает, что непосредственные и отдаленные результаты выполняемых клинических трансплантаций органов соответствуют международному уровню и свидетельствуют о высокой квалификации кадров, современном методическом уровне и достаточном технологическом обеспечении. Однако объем трансплантологической помощи охватывает лишь незначительную часть жителей нашей страны, нуждающихся в трансплантации органов, уступая другим развитым странам по числу выполненных операций из расчета на 1 млн населения.

Условия, которые необходимы для дальнейшего увеличения донорской и трансплантационной активности в России, включают совершенствование законодательства, внедрение системы трансплантационной координации, целевое финансирование донорских программ, укрепление материально-технической базы центров трансплантации, формирование положительного общественного мнения.

Существующая нормативно-правовая база, регламентирующая органное донорство и трансплантацию в нашей стране, соответствует международным правовым актам, действующим в этой сфере. В 2011 году был принят новый Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.), в котором в отдельной статье – Статья 47. «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)» – сформулированы все ключевые правовые нормы донорства органов и трансплантации.

Для совершенствования законодательства в области донорства разработан и готовится к обсуждению проект нового Федерального закона о донорстве и трансплантации органов, с сохранением в нем презумпции согласия; закреплением механизма прижизненного волеизъявления лица о согласии (несогласии) на донорство органов и тканей после смерти; урегулированием создания и ведения федеральных регистров доноров и реципиентов органов, федерального листа ожидания трансплантации трупных органов и тканей человека; указанием отчетности и ответственности администрации скорпомощных стационаров за работы по донорству; урегулированием порядка и процесса констатации смерти мозга у несовершеннолетних и посмертного донорства от несовершеннолетних (презумпция несогласия) и др.

Уверен, что каждый шаг в поступательном движении на пути совершенствования нормативно-правовой базы, улучшения организации, достижения клинических и научных результатов в области трансплантологии будет способствовать развитию нашего общего дела, и в конечном итоге – улучшению здоровья нации.



*С уважением
главный редактор журнала
академик РАМН*

С.В. Готье

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2011 ГОДУ

IV сообщение регистра Российского трансплантологического общества

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

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, г. Москва

² Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

Анализ данных регистра демонстрирует стабилизацию показателей донорской и трансплантационной активности в 2011 г. после непрерывного роста в течение пяти лет, увеличение доли эффективных доноров с диагнозом смерти мозга и мультиорганных изъятий, развитие трансплантации торакальных органов и трансплантации почки от живого родственного донора.

В условиях децентрализации донорских и трансплантационных программ необходимо развивать сотрудничество между центрами трансплантации с расширением практики межрегионального обмена донорскими органами.

Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», принятый в 2011 г., создает правовую основу для разработки и принятия новой законодательной базы в сфере органного донорства и трансплантации.

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

ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN RUSSIAN FEDERATION IN 2011

4th report of National Registry

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

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

² All Russian Public Organization «Russian Transplant Society»

Registry data analysis shows stabilization of indicators of donor and transplant activity in 2011 after continuous growth within five years, increase in a share of effective donors after brain death and multi-organ explantation, development of thoracic organs transplantation and living related donor kidney transplantation.

In the conditions of decentralization of organ donation and transplant programs it is necessary to develop cooperation between transplant centers and to expand the practice of an interregional exchange of donor organs.

The federal law «About bases of health protection of citizens in the Russian Federation», accepted in 2011, creates a legal basis for development and acceptance of the new legislation in the sphere of organ donation and transplantation.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг донорской и трансплантационной активности в РФ в форме национального регистра проводится под эгидой Профильной комиссии по

трансплантологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009, 2010 и 2011 гг. [1–3].

Статья поступила в редакцию 13.04.12 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической трансплантологии
Тел. 8-963-644-96-31, e-mail: moysyuktrans@list.ru

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.

На 31 декабря 2011 г. в РФ функционировало 38 центров трансплантации органов (в 2010 г. – 35), из которых трансплантация почки осуществлялась в 32, трансплантация сердца – в 9, трансплантация печени – в 12, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 3, трансплантация комплекса «сердце–легкие» – в 1.

Из 38 центров трансплантации 15 – учреждения федерального подчинения, в том числе 3 учреждения РАМН и 3 государственных медицинских уни-

верситета, 23 – учреждения регионального подчинения.

В выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет средств федерального бюджета по профилю «трансплантация» в 2011 г. участвовали 25 центров трансплантации органов (15 федеральных и 10 региональных).

Размещение центров трансплантации органов на территории РФ представлено в табл. 1.

2011 г. охарактеризовался стабилизацией значений показателей донорской и трансплантационной активности после непрерывного роста в течение 5 лет на уровне 470 доноров – 3,3 на 1 млн населения – и 1307 трансплантаций органов – 9,2 на 1 млн населения (табл. 2 и 3).

Таблица 1

Размещение центров трансплантации органов на территории РФ

№ пп.	Федеральный округ, регион	Население (млн чел.)	Центры трансплантации органов, всего шт.	Центры, выполняющие трансплантацию почки	Центры, выполняющие трансплантацию печени	Центры, выполняющие трансплантацию сердца	Центры, выполняющие трансплантацию поджелудочной железы	Центры, выполняющие трансплантацию легких	Центры, выполняющие трансплантацию комплекса «сердце–легкие»
1	ЦФО	38,4	13	11	5	4	3	2	1
1.1	Москва и Московская область	11,5 и 7,1	11	9	4	4	3	2	1
1.2	Белгородская область	1,5	1	1	1				
1.3	Воронежская область	2,3	1	1					
2	ЮФО	13,8	3	2	2	1		1	
2.1	Краснодарский край	5,2	2	1	2	1		1	
2.2	Волгоградская область	2,6	1	1					
3	СЗФО	13,6	6	4	1	1			
3.1	Санкт-Петербург и Ленинградская область	4,9 и 1,7	6	4	1	1			
4	ДФО	6,3	1	1					
4.1	Республика Саха (Якутия)	0,9	1	1					
5	СФО	19,2	5	5	1	1			
5.1	Новосибирская область	2,7	2	2	1	1			
5.2	Кемеровская область	2,8	1	1					
5.3	Иркутская область	2,4	1	1					
5.4	Омская область	2,0	1	1					
6	УФО	12,1	2	2	1	1			
6.1	Свердловская область	4,3	1	1	1	1			
6.2	Челябинская область	3,5	1	1					
7	ПФО	29,9	8	7	2	1			
7.1	Самарская область	3,2	1	1					
7.2	Саратовская область	2,5	1	1					
7.3	Нижегородская область	3,3	1	1	1				
7.4	Республика Татарстан	3,8	2	1	1	1			
7.5	Республика Башкортостан	4,1	2	2					
7.6	Оренбургская область	2,0	1	1					
8	СКФО	9,4							
	РФ	142,9	38	32	12	9	3	3	1

Таблица 2

Донорство и трансплантация органов в России в 2011 г.

Показатель	Количество (абс.)	Количество на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	729	
Трупные доноры	470	3,3
Живые родственные доноры	259	1,8
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов	1307	9,1
Почка,	975	6,8
в т. ч. трупная	796	
от живого донора	179	
Печень	204	1,4
в т.ч. трупная	123	
от живого донора	81	
Сердце	106	0,7
Поджелудочная железа	14	0,1
Легкие	6	
Сердечно-легочный комплекс	2	

Примечание. * Численность населения РФ, по данным Всероссийской переписи 2010 г. – 142,9 млн чел.

Таблица 3

Трансплантационная активность центров РФ в 2011 г.

№ пп.	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»
2	ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	38	38	5	33							
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	38	38	38								
4	ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва, ЦФО	73	51	21	30	17	4	13	2	3		
5	ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	13				13		13				
6	ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва, ЦФО	6							6			
7	ФГБУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва, ЦФО	11	11	11								
8	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, ЦФО	129	85	85		27	27		9	5	3	
9	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» ДЗМ, Москва, ЦФО	75	75	75								
10	ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	69	69	69								
11	ФГБУЗ «Клиническая больница № 119» ФМБА России, Московская область, ЦФО	15	15	14	1							
12	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	14	10	10		4	4					
13	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	3	3	2	1							
14	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	112	51	51		23	23		36		2	

Окончание табл. 3

№ пп.	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»
15	МБУЗ «Городская больница № 2 КМЛДО», Краснодар, ЮФО	2				2	2					
16	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	39	39	32	7							
17	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	15				15	15					
18	ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	7							7			
19	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	10	10	5	5							
20	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	51	51	51								
21	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	14	14	14								
22	СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, СЗФО	12	12	12								
23	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	5	5		5							
24	ФГБУ «Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	23	20	18	2				3			
25	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	32	24	24		8	8					
26	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово, СФО	21	21	21								
27	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	20	20	17	3							
28	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск, СФО	26	26	26								
29	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	42	27	26	1	11	11		4			
30	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	3	3	2	1							
31	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	32	32	32								
32	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	8	8		8							
33	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	39	31	20	11	8	8					
34	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	34	33	30	3	1	1					
35	ГАУ «Межрегиональный клинко-диагностический центр» МЗ РТ, Казань, ПФО	1							1			
36	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	24	24	14	10							
37	ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, ПФО	1	1	1								
38	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	2	2		2							
<i>ИТОГО в РФ</i>		1307	975	796	179	204	123	81	106	14	6	2

Примечание. В ФГБУ «ФНЦИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ в 2011 г. было выполнено: 2 сплит-трансплантации трупной печени от одного донора; 1 сочетанная трансплантация фрагмента печени и почки от живого донора; 1 изолированная трансплантация поджелудочной железы после трансплантации почки.

Из 1307 трансплантаций органов 818 (62,3%) были выполнены за счет средств федерального бюджета в рамках ежегодного государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» (в 2010 г. – 772; 56,6%), остальные за счет средств федерального и регионального бюджетов (софинансирования).

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО

В 2011 г. донорские программы осуществлялись в 18 субъектах РФ, количество эффективных доноров составило 470, или 3,3 на 1 млн населения. Это несколько меньше значений рекордного 2010 г. (487 и 3,4), но выше, чем в 2009 г. (381 и 2,7) и предыдущие годы (табл. 4 и 5).

Таблица 4

Донорская активность в регионах РФ в 2011 г.

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства / центр трансплантации, регион	Эффективные доноры		в т. ч. с диагнозом смерть мозга (абс, %)		в т. ч. мультиорганные доноры (абс, %)		Всего изъято органов	Всего пересажено органов	Коэффициент количество органов / количество доноров	Процент пересаженных почек от количества изъятых
			абс.	%	абс.	%	абс.	%				
1	Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» ДЗМ)	135	66	48,9	40	29,6	357	325	2,4	91	
2	Московская обл.	Всего, в т. ч. донорские программы:	82	30	36,6	28	34,1	217	185	2,6	85	
		ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	33	27	81,8	25	75,8	116	104	3,2	90	
		ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва	16	3	18,8	3	18,8	35	34	2,1	97	
		ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	33	0	0,0	0	0,0	66	47	1,4	71	
3	Белгородская обл.	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	6	6	100,0	4	66,7	17	14	2,3	83	
4	Воронежская обл.	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	1	1	100,0	0	0,0	2	2	2,0	100	
5	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	52	52	100,0	52	100,0	233	114	2,2	49	
6	Волгоградская обл.	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	17	11	64,7	0	0,0	34	32	1,9	94	
7	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	34	29	85,3	19	55,9	82	76	2,2	93	
8	Ленинградская обл.	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	10	10	100,0	10	100,0	29	28	2,8	95	
9	Новосибирская обл.	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	25	8	32,0	8	32,0	63	53	2,1	84	
10	Кемеровская обл.	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово	12	0	0,0	0	0,0	24	21	1,8	88	
11	Иркутская обл.	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	9	2	22,2	0	0,0	18	17	1,9	94	

Окончание табл. 4

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства / центр трансплантации, регион	Эффективные доноры	в т. ч. с диагнозом смерть мозга (абс., %)		в т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)		Всего изъято органов	Всего пересажено органов	Коэффициент количество органов / количество доноров	Процент пересаженных почек от количества изъятых
				абс.	%	абс.	%				
12	Омская обл.	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск	14	2	14,3	0	0,0	28	26	1,9	93
13	Свердловская обл.	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	15	15	100,0	13	86,7	45	39	2,6	87
14	Челябинская обл.	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	2	2	100,0	2	100,0	8	4	2,0	50
15	Самарская обл.	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	21	14	66,7	0	0,0	42	33	1,6	79
16	Нижегородская обл.	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	12	12	100,0	8	66,7	34	28	2,3	83
17	Респ. Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	16	16	100,0	4	25,0	36	34	2,1	94
18	Респ. Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	7	7	100,0	0	0,0	14	14	2,0	100
<i>ИТОГО</i>			470	283	60,2	188	40,0	1283	1045	2,2	84

Таблица 5

Динамика посмертного донорства (числа эффективных доноров) в период 2006–2011 гг.

№ пп	Регион	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2006–2011 Изменение за период наблюдения (абс.)
		Абс. число	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	+48
2	Московская обл.	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	+58
3	Белгородская обл.		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	+6
4	Воронежская обл.	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	-5
5	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	+52
6	Волгоградская обл.	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	+12
7	Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	+4
8	Ленинградская обл.	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	-2
9	Новосибирская обл.	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	+8
10	Кемеровская обл.	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	-4
11	Иркутская обл.				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	+9
12	Омская обл.	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	+4
13	Свердловская обл.	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	+1
14	Челябинская обл.								6	+6	2	-4	+2
15	Самарская обл.	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	+17
16	Нижегородская обл.						7	+7	11	+4	12	+1	+12
17	Респ. Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	+16
18	Респ. Башкортостан								2	+2	7	+5	+7
<i>ИТОГО в РФ</i>		225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	+245
				+33,3%		+21,3%		+4,7%		+27,8%		-3,5%	+108,9%

В десяти регионах количество эффективных доноров увеличилось на 5–250%, в восьми оно снизилось на 10–66%. Такой разброс показателя обусловлен отсутствием в стране единой системы организации и финансирования донорских программ. Количество потенциальных доноров не становится меньше, однако их доступность и возможность использования зависят от многочисленных субъективных и объективных факторов конкретного региона.

В 2011 г. продолжился тренд расширения практики констатации смерти мозга, доля эффективных доноров со смертью мозга (ДСМ) составила 60% (рис. 1). По регионам этот показатель широко варьировал – от 0 до 100%, при этом 9 донорских программ работали только по ДСМ (100%), 2 программы (Московская область – МОНИКИ, Кемерово) – только по биологической смерти.

По опыту крупных региональных донорских программ доля эффективных доноров с ДСМ для обеспечения программ экстрауренальных трансплантаций должна составлять не менее 50%, а в идеале – 60–80%. Асистолических доноров следует рассматривать как существенный источник донорских почек и, с разумным ограничением, как дополнительный источник экстрауренальных органов.

В 2011 г. доля мультиорганных изъятий составила 40%, превысив значение показателя 2010 г. (36%). Наиболее полноценно доноры со смертью мозга используются там, где функционируют центры трансплантации экстрауренальных органов. Так, в донорской программе ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова на территории Московской области доля мультиорганных изъятий составила 75,8, а среднее количество органов, пересаженных от одного донора, – 3,2.

Вызывает беспокойство низкий показатель использования донорских почек при реализации до-

норских программ Краснодар, Московской области (МОНИКИ), Самары, где он составил 50–71%, тогда как в других регионах превышает 85%. Это означает, что имеет место необоснованная потеря донорских почек, пригодных для трансплантации. Ссылки на отсутствие должного финансирования, и тем более отсутствие реципиентов, не могут служить оправданием, поскольку эти почки могли быть пересажены в других регионах. Таким образом, назрела необходимость возрождения известной практики межрегиональных обменов.

Положительным примером центров трансплантации, осуществлявших межрегиональный обмен в 2011 г., являются: Свердловская и Челябинская областные клинические больницы – центры, совместно выполнившие два мультиорганных изъятия на территории Челябинской области, по результатам которых две почки были пересажены в Челябинске, а другие две почки, печень и сердце – в Екатеринбург; ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и Республиканская клиническая больница (Казань) – центры, совместно выполнившие два мультиорганных изъятия на территории Казани, по результатам которых почки и одна печень были пересажены в Казани, другая печень авиарейсом доставлена и пересажена в Москве (время консервации составило 8 часов).

В 2011 г. число изъятий органов от живых родственных доноров составило 259, или 35% от общего числа изъятий (в 2010 г. – 253, или 34%).

Необходимо отметить, что количество трансплантаций фрагментов печени от живых родственных доноров детям, выполняемых в двух центрах – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, – в целом соответствует потребности, в то время как ресурс трансплантации почки от живого родственного донора реализуется в большинстве центров далеко не полностью.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2011 г. всего было выполнено 975 трансплантаций почки (6,9 на 1 млн населения), что меньше значения 2010 г. (1037; 7,3), но больше значений 2009 г. (830; 5,8) и предыдущих лет (рис. 2).

Активность центров трансплантации почки широко варьирует от 1 до 126 операций в год, что определяется различным обеспечением трупными органами, отношением к прижизненному донорству и уровнем финансирования. Только 7 из 32 центров выполняют более 50 операций в год, 13 центров выполняют от 20 до 40 трансплантаций в год, остальные 12 центров выполняют 15 и менее трансплантаций в год (рис. 3).

В 2011 г. 17 центров из 32 выполняли родственные трансплантации почки, всего было выполне-

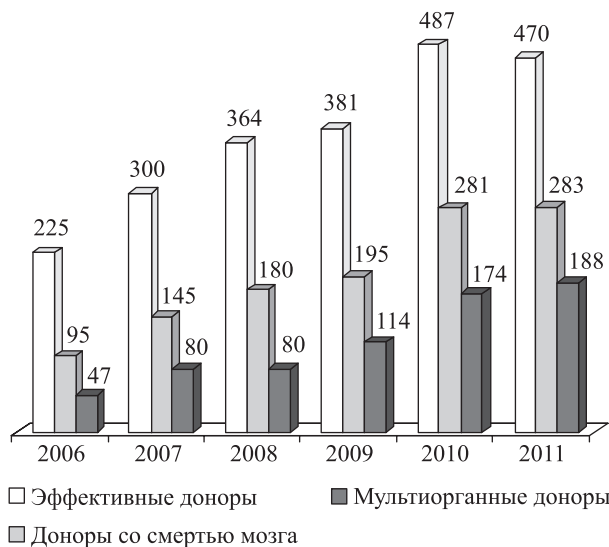


Рис. 1. Качественные изменения в структуре посмертного донорства органов

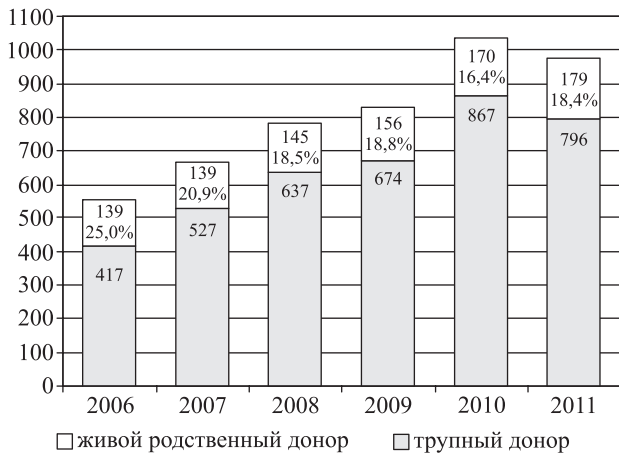


Рис. 2. Трансплантация почки в РФ в период 2006–2011 гг.

но 179 трансплантаций (в 2010 г. – 170), при этом 140 трансплантаций (78,2%) было выполнено в пяти ведущих центрах – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, НИИ урологии, ПОМЦ (Нижний Новгород), РКБ (Уфа).

Доля трансплантаций от живых родственников доноров увеличилась по сравнению с показателем 2010 г. с 16,4 до 18,4%, однако все еще не достигла целевого показателя в 25%.

Впервые мы приводим данные о некоторых показателях деятельности центров трансплантации

почки и о ближайших результатах выполненных в 2011 г. трансплантаций (табл. 6).

На вопросы анкеты ответил 31 центр, поэтому показатели рассчитаны, исходя из 906 операций, выполненных 900 больным. Трансплантации детям до 18 лет выполнялись в 8 центрах и только в 2 из них – на регулярной основе, их доля от общего числа трансплантаций почки составила 8,2%. Большинство центров производили операции больным диабетом (78 трансплантаций почки, из них – 13 (16,7%) одновременно с поджелудочной железой). Объем помощи детям и больным диабетом следует признать недостаточным. Именно для этих категорий пациентов оптимальным выбором может стать трансплантация почки от живого родственного донора.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

2011 г. ознаменовался новыми достижениями в трансплантации экстрарենальных органов. Впервые в РФ выполнены 2 трансплантации сердечно-легочного комплекса в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, первые трансплантации легких выполнены в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Краевой клинической больнице № 1 (Краснодар).

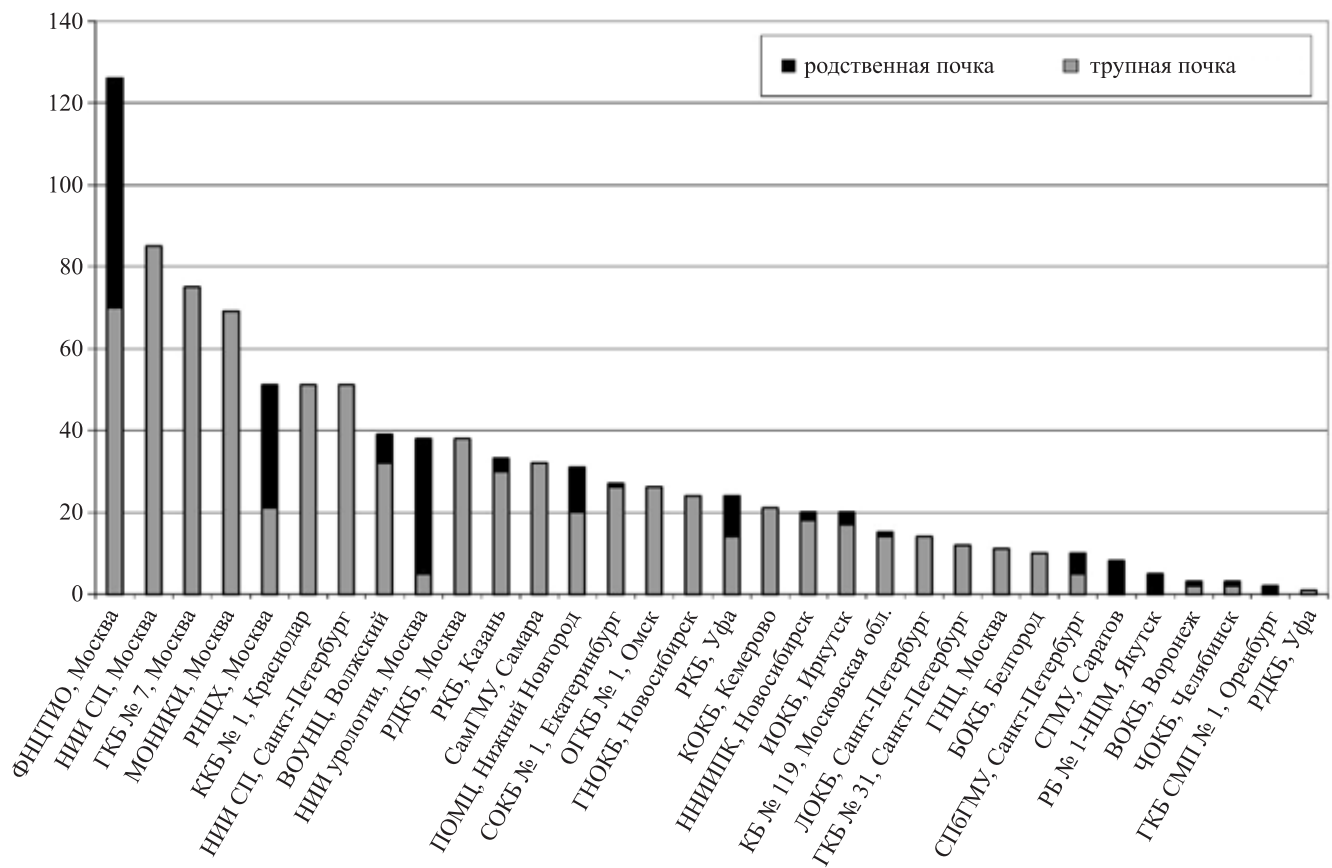


Рис. 3. Активность центров трансплантации почки в 2011 г. (количество операций)

Таблица 6

Некоторые показатели деятельности центров трансплантации почки в 2011 г.

№ пп.	Центр трансплантации почки	Количество трансплантаций почки всего	В т. ч. от родственного донора (абс., %)	В т. ч. от трупного донора	Количество оперированных больных	Дети до 18 лет (абс., %)	Больные с сахарным диабетом (абс., %)	Отсроченная функция трансплантата (абс., %)	Нефункционирующий трансплантат (абс., %)	Удаление трансплантата (абс., %)	Количество выписанных с функционирующим трансплантатом (абс., %)	Госпитальная летальность (абс., %)
1	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	126	56	70	124	6	12	28	3	6	119	1
			44,4			4,8	9,7	22,2	2,4	4,8	96,0	0,8
2	ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗ РФ, Москва	38	33	5	38	1	1	5	0	0	38	0
			86,8			2,6	2,6	13,2	0,0	0,0	100,0	0,0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва	38	0	38	38	38	0	11	1	3	35	0
			0,0			100,0	0,0	28,9	2,6	7,9	92,1	0,0
4	ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва	51	30	21	51	25	3	8	1	1	48	2
			58,8			49,0	5,9	15,7	2,0	2,0	94,1	3,9
5	ФГБУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва	11	0	11	11	0	2	1	0	0	11	0
			0,0			0,0	18,2	9,1	0,0	0,0	100,0	0,0
6	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва	85	0	85	83	0	12	29	6	6	79	0
			0,0			0,0	14,5	34,1	7,1	7,1	95,2	0,0
7	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» ДЗМ, Москва	75	0	75	75	0	28	49	4	5	69	1
			0,0			0,0	37,3	65,3	5,3	6,7	92,0	1,3
8	ФГБУЗ «Клиническая больница № 119» ФМБА России, Московская обл.	15	1	14	15	0	0	8	0	0	15	0
			6,7			0,0	0,0	53,3	0,0	0,0	100,0	0,0
9	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	10	0	10	10	0	0	4	1	1	9	1
			0,0			0,0	0,0	40,0	10,0	10,0	90,0	10,0
10	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	3	1	2	3	0	0	0	1	0	2	0
			33,3			0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	66,7	0,0
11	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	51	0	51	51	0	2	1	0	1	50	0
			0,0			0,0	3,9	2,0	0,0	2,0	98,0	0,0
12	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	39	7	32	39	1	0	3	1	2	33	4
			17,9			2,6	0,0	7,7	2,6	5,1	84,6	10,3
13	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	10	5	5	10	0	2	0	1	1	9	0
			50,0			0,0	20,0	0,0	10,0	10,0	90,0	0,0
14	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург	51	0	51	51	0	3	12	0	2	46	3
			0,0			0,0	5,9	23,5	0,0	3,9	90,2	5,9
15	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	14	0	14	14	0	1	0	0	0	14	0
			0			0,0	7,1	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0

№ пп.	Центр трансплантации почки	Количество трансплантаций почки всего	В т. ч. от родственного донора (абс., %)	В т. ч. от трупного донора	Количество оперированных больных	Дети до 18 лет (абс., %)	Больные с сахарным диабетом (абс., %)	Отсроченная функция трансплантата (абс., %)	Нефункционирующий трансплантат (абс., %)	Удаление трансплантата (абс., %)	Количество выписанных с функционирующим трансплантатом (абс., %)	Госпитальная летальность (абс., %)
16	СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург	12	0	12	12	0	0	5	1	1	11	0
			0,0			0,0	0,0	41,7	8,3	8,3	91,7	0,0
17	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	5	5	0	5	0	0	0	0	0	5	0
			100,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
18	ФГБУ «Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск	20	2	18	20	0	3	4	1	1	19	0
			10,0			0,0	15,0	20,0	5,0	5,0	95,0	0,0
19	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	24	0	24	24	0	1	5	0	0	24	0
			0,0			0,0	4,2	20,8	0,0	0,0	100,0	0,0
20	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово	21	0	21	21	0	1	4	1	1	20	0
			0,0			0,0	4,8	19,0	4,8	4,8	95,2	0,0
21	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	20	3	17	19	1	0	4	2	4	16	0
			15,0			5,3	0,0	20,0	10,0	20,0	84,2	0,0
22	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск	26	0	26	25		4	7	1	4	22	3
			0,0			0,0	16,0	26,9	3,8	15,4	88,0	12,0
23	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	27	1	26	27	0	0	1	0	0	27	0
			3,7			0,0	0,0	3,7	0,0	0,0	100,0	0,0
24	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3	1	2	3	0	0	0	0	0	3	0
			33,3			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
25	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	32	0	32	32	0	0	10	0	0	30	2
			0,0			0,0	0,0	31,3	0,0	0,0	93,8	6,3
26	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов	8	8	0	8	1	1	0	0	0	8	0
			100,0			12,5	12,5	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
27	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	31	11	20	31	0	0	3	0	0	29	2
			35,5			0,0	0,0	9,7	0,0	0,0	93,5	6,5
28	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	33	3	30	33	0	1	12	1	0	32	1
			9,1			0,0	3,0	36,4	3,0	0,0	97,0	3,0
29	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	24	10	14	24	0	1	8	1	2	22	0
			41,7			0,0	4,2	33,3	4,2	8,3	91,7	0,0
30	ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
			0,0			100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
31	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0
			100,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
	<i>ИТОГО</i>	906	179	727	900	74	78	222	27	41	848	20
			19,8			8,2	8,7	24,5	3,0	4,5	94,2	2,2

Первая трансплантация сердца выполнена в Казани, возобновлена программа трансплантации сердца в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского. Всего в 9 центрах было выполнено 106 трансплантаций сердца (0,7 на 1 млн населения), что на 7 трансплантаций больше, чем в 2010 г. При этом на 2 ведущих центра трансплантации – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и Краевую клиническую больницу № 1 (Краснодар) – приходится 70% от общего числа трансплантаций сердца в РФ (рис. 4).

В 2011 г. трансплантация печени начата в Городской больнице № 2 (Краснодар) и в Республиканской клинической больнице (Казань), а всего в 12 центрах выполнено 204 трансплантации печени (1,4 на 1 млн населения). На 3 ведущих центра –

ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Краевую клиническую больницу № 1 (Краснодар) – приходится 61% от общего числа трансплантаций печени в РФ. Родственные трансплантации печени осуществлялись в 3 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 40% (рис. 5).

Трансплантации поджелудочной железы традиционно осуществлялись в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского; всего было выполнено 14 трансплантаций (рис. 6).

Динамика числа экстраренальных трансплантаций органов в России за период с 2006-го по 2011 г. приведена на рис. 7.

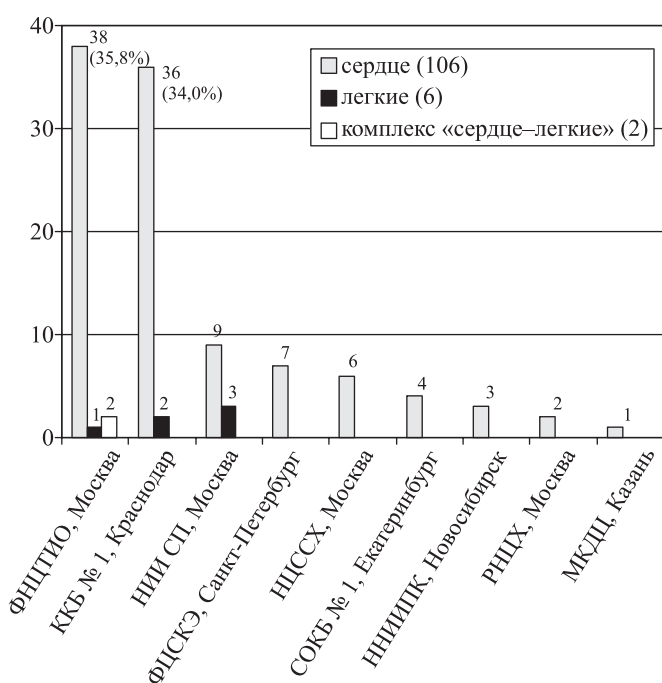


Рис. 4. Трансплантация торакальных органов в 2011 г.

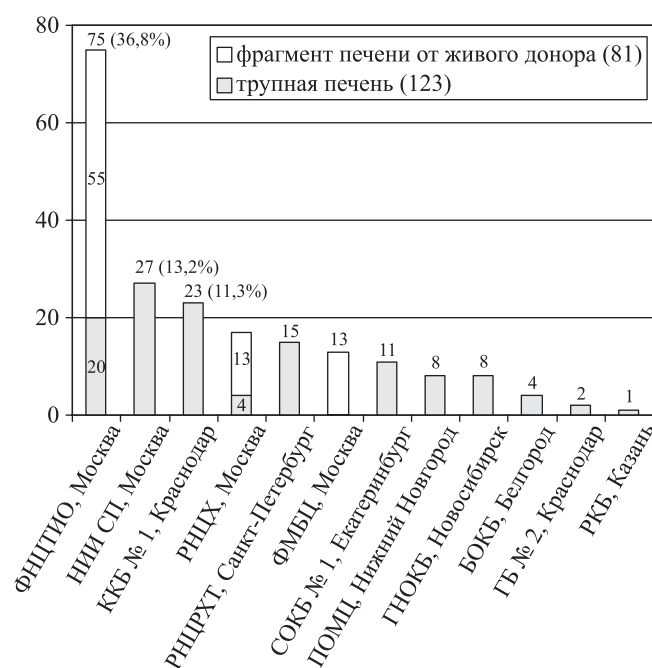


Рис. 5. Трансплантация печени в 2011 г.

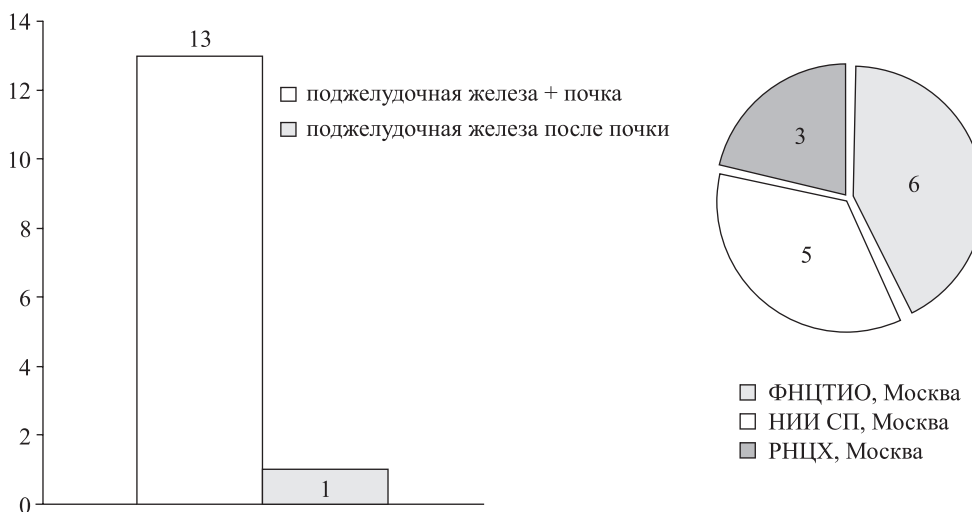


Рис. 6. Трансплантация поджелудочной железы в 2011 г.

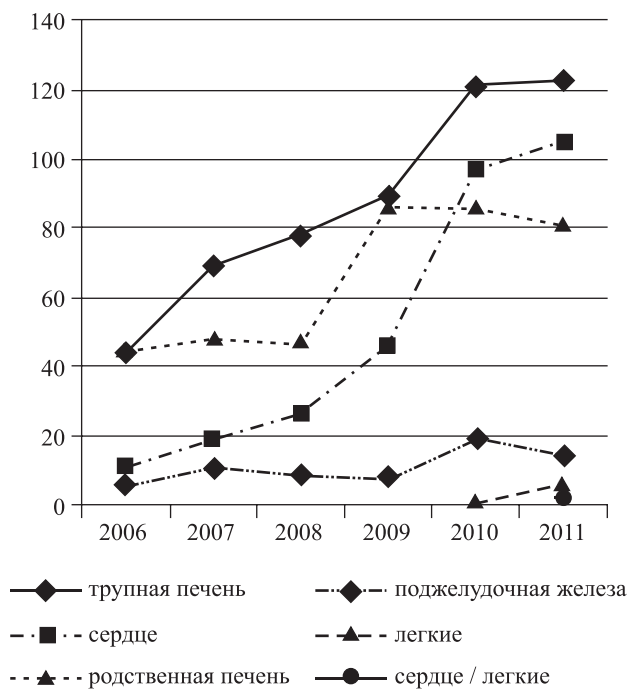


Рис. 7. Динамика числа экстраренальных трансплантаций в период 2006–2011 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В табл. 7 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2011 гг.

В целом, несмотря на небольшое снижение числа трансплантаций органов после рекордных показателей донорской и трансплантационной активности в 2010 г, 2011 г. следует признать успешным для отечественной трансплантологии:

- заработали два новых центра трансплантации органов (Городская больница № 2, Краснодар, – трансплантация печени, Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, – трансплантация сердца);
- были выполнены первые трансплантации легких и комплекса «сердце–легкие»;
- впервые в РФ за год было выполнено более 100 трансплантаций сердца, в том числе первые трансплантации в Межрегиональном клинико-диагностическом центре (Казань) и РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского;
- первые трансплантации печени выполнены в Городской больнице № 2 (Краснодар) и Республиканской клинической больнице (Казань);

Таблица 7

Динамика трансплантаций органов в России в период 2006–2011 гг.

№ пп	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2006–2011	
		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	Изменение за период наблюдения (абс.)	Изменения за период наблюдения (%)	
1	Почка, всего	556	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	+419	75,4%	
2	В том числе трупная	417	527	+110	637	+110	674	+37	867	+193	796	-71	+379	90,9%	
3	От живого родственного донора	139	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	+40	28,8%	
4	Печень, всего	88	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	+116	131,8%	
5	В том числе трупная	43	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	+80	186,0%	
6	От живого родственного донора	45	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	+36	80,0%	
7	Сердце	11	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	+95	863,6%	
8	Поджелудочная железа	6	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	+8		
9	Легкие	1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	+5		
10	Комплекс «сердце–легкие»										2	+2	+2		
	<i>Всего</i>	662	813	+151 +22,8%	942	+129 +15,9%	1060	+118 +12,5%	1363	+303 +28,6%	1307	-56 -4,1%	+645	+97,4%	

- увеличилась доля эффективных доноров с диагнозом смерти мозга до 60% и мультиорганных изъятий до 40%;
- увеличилось количество трансплантаций почки от живых родственных доноров до 18,4%.

В предыдущем отчете [3] в заключении были определены условия, которые необходимы для дальнейшего увеличения донорской и трансплантационной активности в РФ в соответствии с реальной потребностью населения в медицинской помощи методом трансплантации органов: совершенствование законодательства, внедрение системы трансплантационной координации, целевое финансирование донорских программ, укрепление материально-технической базы центров трансплантации, формирование положительного общественного мнения.

Это стратегические, системные направления работы, предполагающие политические решения и целый ряд согласований высших органов государственной власти, а также соблюдение сложных и весьма длительных процедур законотворчества и бюджетного планирования. В 2011 г. для реализации этих направлений были созданы определенные условия – принят Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ со статьей 47 «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)». Статья 47 создает ту правовую основу, которая позволит разработать и принять целый ряд нормативно-правовых актов, необходимых для дальнейшего развития донорства и трансплантации органов в РФ, включая федеральный закон и порядок оказания медицинской помощи методом трансплантации органов. Работа по их подготовке близка к завершению.

Данные по динамике донорской и трансплантационной активности в РФ за 5 лет доказывают, что работать и развиваться в существующих сложных условиях необходимо, чтобы поддерживать уровень профессионализма и удовлетворительные результаты.

В связи с этим в краткосрочной перспективе центрам трансплантации следует сфокусироваться на решении тех проблем, которые зависят только от них, на повышении эффективности собственной работы, выявлении и реализации резервов системы донорства органов, действующей в их регионе, а также использовать опыт передовых центров трансплантации и донорских программ.

Объем работы в 20 трансплантаций почки в год должен в ближайшей перспективе стать для центров, выполняющих трансплантации почки, минимальным порогом, определяющим не только количество операций и их результативность, но и саму целесообразность существования центра. Достижение этого показателя вполне реально при сочетании практики посмертного и прижизненного донорства.

И в заключение. В условиях существующей децентрализации донорских и трансплантационных программ особое значение приобретает развитие тесного взаимодействия между центрами трансплантации с практикой межрегионального обмена донорскими органами.

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. Т. XI. № 3. С. 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. Т. XII. № 3. С. 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. Т. XIII. № 2. С. 6–20.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ПО HLA-A, HLA-B И HLA-DR НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Морозова В.В., Апанасенко Н.В.

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

Для изучения влияния совместимости по HLA на выживаемость аллотрансплантата почки нами изучены отдаленные результаты 532 трансплантаций трупной почки. Все трансплантации выполнены в нашем Центре в 1996–2009 гг. и мониторированы проспективно на протяжении 1–14 лет. Мы установили, что выживаемость 58 почек, пересаженных с несовместимостью по 0–2 антигенам HLA-ABDR, была достоверно лучше ($P_{\text{logrank}} = 0,016$) выживаемости почек, пересаженных с 3–6 несовместимостями по HLA-ABDR. Полная совместимость по HLA-A ($n = 75$) не влияла на длительную выживаемость ($P_{\text{logrank}} = 0,48$). Нулевая несовместимость по HLA-DR улучшала выживаемость 68 почек ($P_{\text{logrank}} = 0,07$). Восемнадцать почек, не имевших несовместимости по HLA-B с реципиентами, которым они были пересажены, продемонстрировали превосходную отдаленную выживаемость ($P_{\text{logrank}} = 0,007$). В регрессионной модели Кокса с поправкой на возраст донора и реципиента, уровень предсуществующих антител, повторную трансплантацию и схему иммуносупрессии совместимость по HLA-B достоверно влияла на выживаемость пересаженной почки ($P = 0,042$). Полученные результаты позволяют заключить, что совместимость по HLA должна быть одним из критериев распределения трупных почек.

Ключевые слова: трансплантация почки, выживаемость трансплантата, HLA-совместимость.

DIFFERENTIAL IMPACT OF HLA-A, HLA-B AND HLA-DR COMPATIBILITY ON THE RENAL ALLOGRAFT SURVIVAL

Abramov V.Y., Moysyuk Y.G., Kaluzhina N.N., Bogdanova N.B., Morozova V.V., Apanasenko N.V.

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

We studied the long-term results of 532 deceased donor kidney transplantations to investigate the impact of HLA match on the survival of renal allograft. All transplants were performed in our center in 1996–2009 and monitored prospectively for 1–14 years. We found, the survival of 58 kidneys grafted with 0–2 mismatch for HLA-ABDR to be significantly better ($P_{\text{logrank}} = 0,016$) than the survival of the kidneys grafted with 3–6 HLA-ABDR mismatch. The full compatibility for HLA-A ($n = 75$) did not influence the long-term survival ($P_{\text{logrank}} = 0,48$). The absence of HLA-DR mismatch had a beneficial effect for survival of 68 kidneys ($P_{\text{logrank}} = 0,07$). Eighteen cases with the full HLA-B compatibility between graft and recipient demonstrated excellent long-term survival ($P_{\text{logrank}} = 0,007$). HLA-B compatibility influenced significantly ($P = 0,042$) the survival of transplanted kidney in the Cox regression model adjusted for donor and recipient age, panel-reactive antibody level, re-transplant, and immunosuppression protocol. The data obtained support the conclusion, that HLA compatibility should be one of the criteria of deceased donor kidney allocation.

Key words: kidney transplantation, graft survival, HLA-compatibility.

Статья поступила в редакцию 28.05.12 г.

Контакты: Абрамов Владимир Юрьевич, заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии.

Тел. 8 (499) 193-76-97, e-mail: v_abramov@list.ru.

Таблица

**Основные характеристики
исследованной выборки**

Показатель	Величина доли в выборке, %
Донор моложе 45 лет	61
Реципиент моложе 45 лет	66
Реципиенты-мужчины	63
Доноры-мужчины	83
Повторная трансплантация	16
Предоперационный уровень предсуществующих цитотоксических антител > 0%	21
Максимальный зафиксированный уровень предсуществующих цитотоксических антител > 0%	50
Трансплантат поступил из другого донорского центра	81
Холодовая ишемия трансплантата свыше 24 ч	7
Иммуносупрессия	
Неорал	100
АЗА/ММФ	26/74
Кортикостероиды	99
Анти-CD25	26
HLA-несовместимость	
0	0,2
1	1,3
2	9
3	26
4	36
5	22
6	5

Дискуссия о значении тканевой совместимости реципиента и донора по HLA при трансплантации почки имеет долгую историю, но до сих пор не завершена. Несмотря на то что почти полвека тому назад J. van Rood и J. Dausset доказали ведущую роль комплекса HLA в трансплантации органов [3], а другие исследователи подтвердили их вывод [1, 2, 8], целесообразность использования HLA-совместимости в качестве критерия при выборе реципиента аллотрансплантата постоянно подвергается сомнению. Нередко аргументы противников достижения тканевой совместимости имеют яркую эмоциональную окраску и сводятся к сложностям решения неизбежно возникающих организационных задач при перемещении трансплантата к совместимому реципиенту, или *vice versa*, или же к тому, что влияние совместимости на результат трансплантации в современных условиях несущественно.

В принятых в разных странах схемах распределения трупных трансплантатов почки тканевая совместимость занимает подчас диаметрально противоположное место. Одним из последних изменений в OPTN (США) стал отказ от достижения частичной совместимости реципиента и донора по антигенам HLA класса I (HLA-A,B) при сохранении совместимости по HLA-DR [12]. В то же время в Евротранспланте или в Великобритании достижение не только полной, но и частичной HLA-ABDR-совместимости выдвинуто на первый план [6, 7].

Для изучения роли тканевой совместимости по HLA при пересадке трупной почки в современных условиях мы проанализировали результаты 532 трансплантаций трупной почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 532 операции трансплантации трупной почки. Все операции выполнены в нашем Центре в 1996–2009 гг. Основные характеристики исследованной выборки приведены в таблице.

Типирование антигенов HLA-A,B выполняли серологическим методом, типирование антигенов HLA-DR – серологическим или молекулярно-генетическим методом (PCR-SSP). Совместимость оценивали на уровне серологических специфичностей без разделения на сплиты или аллели. Антиген считали несовместимым, если он присутствовал в фенотипе донора, но отсутствовал в фенотипе реципиента.

Наблюдение за судьбой трансплантата было проспективным. Потерей трансплантата считали возврат пациента к хроническому гемодиализу или смерть реципиента с функционирующим трансплантатом. Актуаральную выживаемость трансплантата вычисляли методом моментов Каплана–Мейера. Для оценки достоверности различий в

выживаемости использовали логранговый критерий. Многофакторный анализ влияния переменных на исход трансплантации выполняли, используя регрессионную модель пропорциональных рисков по Коксу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку доля трансплантатов, пересаженных с полной совместимостью или с несовместимостью лишь по одному антигену HLA-A,B,DR, была ничтожно мала (табл.), что делало надежный анализ выживаемости таких трансплантатов невозможным, при исследовании влияния тканевой совместимости по HLA-A,B,DR на результат трансплантации к хорошо совместимым трансплантатам были отнесены также и трансплантаты с несовместимостью по 2 антигенам (n = 58). Выживаемость трансплантатов в этой группе была достоверно лучше ($P_{\text{logrank}} = 0,016$) выживаемости трансплантатов, пересаженных с несовместимостью по 3–6 антигенам HLA (рис. 1). Медиана выживаемости трансплантатов с 3 и более несовместимостями составила 11 лет.

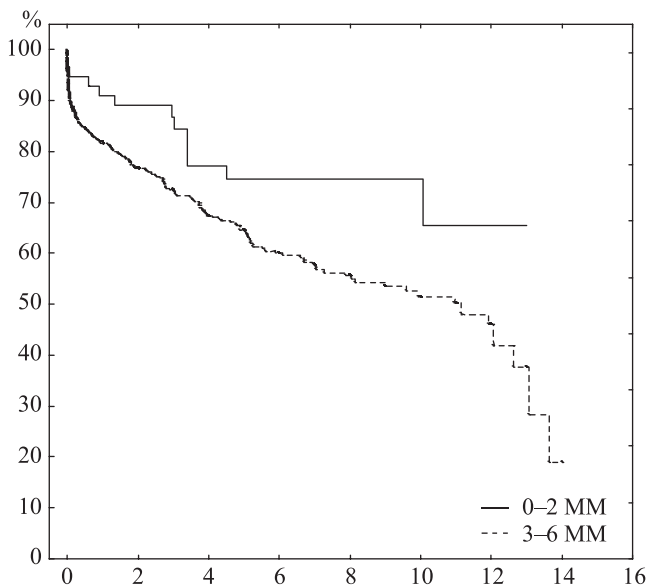


Рис. 1. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-A,B,DR. 0–2 MM – несовместимость по 0–2 антигенам HLA, 3–6 MM – несовместимость по 3–6 антигенам HLA. Здесь и далее: по оси абсцисс – срок в годах, по оси ординат – выживаемость, %

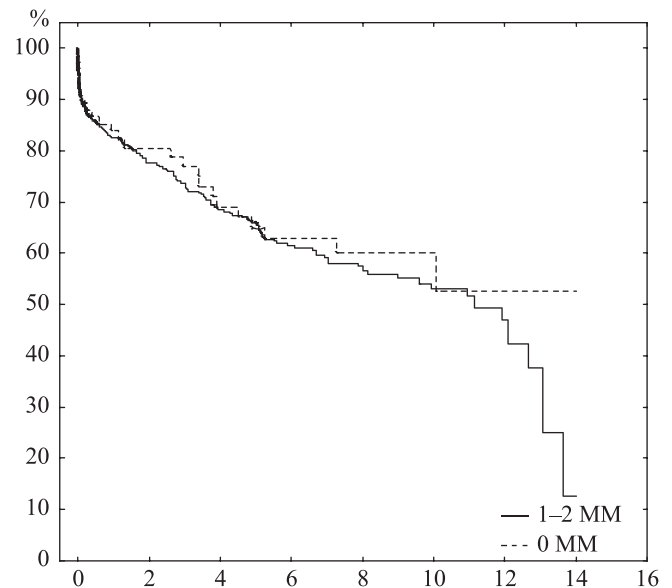


Рис. 2. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-A. 0 MM – отсутствие несовместимости по антигенам HLA-A, 1–2 MM – несовместимость по 1–2 антигенам HLA-A

Семьдесят пять трансплантатов (14%) были пересажены в отсутствие несовместимости по антигенам HLA-A (рис. 2). Достоверных различий в выживаемости полностью совместимых по HLA-A и несовместимых по 1–2 антигенам HLA-A трансплантатов обнаружено не было ($P_{\logrank} = 0,48$).

Восемнадцать трансплантатов (3%) были пересажены в отсутствие несовместимости по анти-

генам HLA-B (рис. 3). Выживаемость совместимых по HLA-B трансплантатов была достоверно выше ($P_{\logrank} = 0,007$) выживаемости трансплантатов, не совместимых по 1–2 антигенам HLA-B.

Шестьдесят восемь трансплантатов (13%) не имели отличий от реципиента по антигенам HLA-DR (рис. 4). Выживаемость совместимых по HLA-DR трансплантатов превышала выживаемость

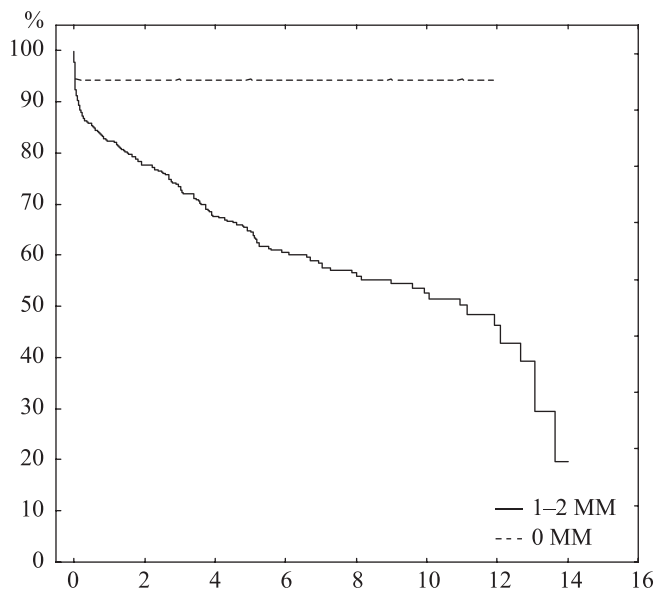


Рис. 3. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-B. 0 MM – отсутствие несовместимости по антигенам HLA-B, 1–2 MM – несовместимость по 1–2 антигенам HLA-B

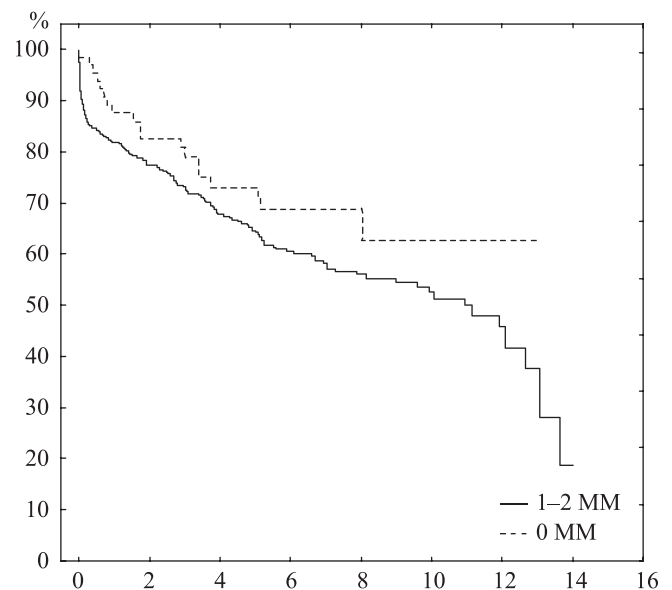


Рис. 4. Расчетная выживаемость трансплантата трупной почки и совместимость реципиента и донора по антигенам HLA-DR. 0 MM – отсутствие несовместимости по антигенам HLA-DR, 1–2 MM – несовместимость по 1–2 антигенам HLA-DR

трансплантатов, не совместимых по 1–2 антигенам HLA-DR, однако различия не были достоверными ($P_{\logrank} = 0,07$).

В многофакторной регрессионной модели выживаемости по Коксу с введением поправки на возраст реципиента и донора, максимальный и предоперационный уровень предсуществующих антител, повторную трансплантацию, место заготовки трансплантата, применение АЗА/ММФ, индукцию анти-CD25 моноклональными антителами (табл.) совместимость по HLA-B оказывала выраженное достоверное ($P = 0,042$) влияние на выживаемость трансплантата, тогда как влияние совместимости по HLA-DR и HLA-A не было достоверным (соответственно $P = 0,072$ и $P = 0,57$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты проспективного исследования выживаемости 532 аллотрансплантатов трупной почки, пересаженных в клинике нашего Центра в 1996–2009 гг., убедительно свидетельствуют о том, что в современных условиях тканевая совместимость по HLA продолжает оказывать существенное влияние на выживаемость пересаженного органа. Достоверно более высокая выживаемость трансплантатов, даже не идеально совместимых, но отличающихся от реципиента по малому числу антигенов HLA (рис. 1), свидетельствует, с одной стороны, о том, что современная иммуносупрессия не способна эффективно подавить аллораспознавание, и, с другой стороны, о том, что развитие иммунного ответа на антигены несовместимого трансплантата зависит от «дозы» аллоантигенов. Половина трансплантатов, отличающихся от реципиента по трем и более антигенам HLA, будет, по нашим данным, утрачена в течение 11 лет.

Наряду с хорошо известным «дозозависимым» эффектом тканевой несовместимости мы обнаружили, что несовместимость по антигенам разных локусов (HLA-A, HLA-B и HLA-DR) оказывает дифференцированное влияние на длительность сохранения функции трансплантата. Оказалось, что выживаемость пересаженной почки не зависит от совместимости по антигенам HLA-A (рис. 2). Совместимость по HLA-DR улучшает выживаемость аллотрансплантата прежде всего в ближайшем посттрансплантационном периоде, однако позднее это влияние ослабевает (рис. 4) и в нашем исследовании не проявляется как достоверное. Существенно более выраженное и при этом достоверное влияние на длительность функционирования трансплантата оказывает совместимость по HLA-B. Полностью совместимые по HLA-B трансплантаты демонстрируют, по сути, идеальную выживаемость (рис. 3). Полученные нами результаты полностью

совпадают с выводами опубликованного ранее глобального исследования голландских ученых [10].

Для объяснения различий в выраженности влияния несовместимости по антигенам разных локусов HLA на выживаемость аллотрансплантата можно выдвинуть несколько не исключающих друг друга предположений. Прежде всего, если не все, то, по крайней мере, некоторые аллельные молекулы аллоантигенов HLA-B экспрессируют больше, нежели молекулы HLA-A или HLA-DR, аллоэпитопов, способных взаимодействовать с предсуществующими или продуцируемыми *de novo* анти-HLA антителами [5]. Нельзя исключить, что часть подобных полиморфных аллоэпитопов принадлежит также деривативным пептидам, презентуемым при непрямом иммунном аллораспознавании антигенов несовместимого трансплантата. Если это допущение справедливо, то при несовместимости по HLA-B можно ожидать активации большего, нежели при несовместимости, например по HLA-A, числа клонопродуцирующих Т-хелперов, чем объясняется развитие более мощной иммунной реакции отторжения. Возможно также, что молекулы HLA-B более эффективно стимулируют клонообразование цитотоксических Т-лимфоцитов, поскольку клетки-предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих специфичностью против молекул HLA-B, имеют в крови потенциальных реципиентов аллотрансплантата почки более высокую частоту по сравнению с таковыми против молекул HLA-A [11]. Преимущественное влияние на исход трансплантации совместимости по HLA-B может зависеть и от того, что специфические по отношению к молекулам HLA-B клетки-предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов более резистентны к действию циклоспорина А [9]. Наконец, можно высказать осторожное предположение о том, что клетки не совместимого по HLA-B (и при этом, возможно, не совместимого вследствие генетического сцепления, и по HLA-C) трансплантата не способны ингибировать НК-клетки реципиента посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами, вследствие чего НК-клетки получают возможность оказывать на клетки трансплантата прямое цитолитическое действие, а также вырабатывать провоспалительные цитокины [4].

Подводя итог обсуждению полученных результатов, следует заключить, что тканевая совместимость по HLA по-прежнему является условием достижения хорошего результата трансплантации трупной почки. В силу того что совместимость по антигенам разных локусов оказывает дифференцированное во времени влияние на судьбу трансплантата, для поддержания долговременного эффекта трансплантации следует стремиться к достижению совместимости реципиента и донора по антигенам HLA-B.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Долбин А.Г. и др.* Тканевая совместимость донора и реципиента при трансплантации органов – Необходимость или фантом? // Иммунология. 2011. № 4. С. 172–177.
2. *Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Долбин А.Г.* О влиянии тканевой совместимости по HLA и некоторых других факторов на выживаемость аллотрансплантата (по результатам трансплантации трупной почки за 25 лет) // Трансплантология. 2011. № 2–3. С. 39–47.
3. *Снелл Дж., Доссе Ж., Нэтенсон С.* Совместимость тканей. М.: Мир, 1979. С. 276–303.
4. *Bromberg J.S., Heeger P.S., Li X.C.* Evolving paradigms that determine the fate of an allograft // Am. J. Transplantation. 2010. Vol. 10. № 5. P. 1143–1148.
5. *Cecka J.M., Reed E.F.* Histocompatibility testing, cross-matching, and allocation of kidney transplants // Handbook of kidney transplantation. Fourth edition. Danovitch G.M., ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005. P. 43–71.
6. *Collett D., Johnson R., Hudson A., Nueberger J.* Organ allocation in the United Kingdom // Clinical Transplants, 2010. Eds: Cecka J.M., Terasaki P.I. Terasaki Foundation Laboratory. P. 53–60.
7. *Doxiadis I.I.N., Rahmel A., Claas F.H.J.* Towards kidney allocation on basis of HLA-DR compatibility // Ibid. P. 61–64.
8. *Opelz G., Dohler B.* Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades // Transplantation. 2007. Vol. 84. № 2. P. 137–143.
9. *Roelen D.L., van Bree S.P., van Beelen E. et al.* Cytotoxic T lymphocytes against HLA-B antigens are less naïve than cytotoxic T lymphocytes against HLA-A antigens // Transplantation. 1994. Vol. 57. № 3. P. 446–449.
10. *Thorogood J., Persijn G.G., Schreuder G.M. et al.* The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals // Transplantation. 1990. Vol. 50. № 1. P. 146–149.
11. *Zhang L., van Bree S., van Rood J.J. et al.* The effect of individual HLA-A and -B mismatches on the generation of cytotoxic T lymphocyte precursors // Transplantation. 1990. Vol. 50. № 6. P. 1008–1010.
12. www.optn.transplant.hrsa.gov (доступ 24 мая 2012 г.).

HBV-ИНФЕКЦИЯ *DE NOVO* У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Маломуж О.И., Чеклецова Е.В., Хизроев Х.М., Пец В.А., Фокин С.В., Таранов В.А., Цирульникова О.М., Готье С.В.

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

Изучены 11 случаев HBV-инфекции *de novo*, возникшей у пациентов после ортотопической трансплантации печени, оперированных по поводу цирроза печени невирусной этиологии. У всех обследованных реципиентов при вирусологическом исследовании выявлялся HBeAg в сыворотке крови (дикий штамм вируса). Клиническое течение HBV-вирусной инфекции в большинстве случаев было доброкачественным. Лечение энтекавиром оказалось эффективным и привело к элиминации HBsAg (у 4 пациентов); на фоне лечения ламивудином у всех пациентов было зарегистрировано снижение уровня вирусной нагрузки, в одном случае достигнута элиминация HBsAg из сыворотки крови.

Ключевые слова: HBV-инфекция, *de novo*, трансплантация печени, энтекавир, ламивудин.

HBV-INFECTION *DE NOVO* AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: CLINICAL AND VIROLOGICAL CHARACTERISTICS, ASSESSMENT OF ANTIVIRUS THERAPY EFFECTIVENESS

Malomuzh O.I., Chekletsova E.V., Khizroyev X.M., Pets V.A., Taranov V.A., Tsiurulnikova O.M., Gautier S.V.

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

We studied 11 cases of HBV-infection *de novo* in patients after orthotopic liver transplantation performed because of non-viral cirrhosis. Serum HBeAg was revealed in all patients. In most cases clinical course of HBV-infection was benign. Treatment with entecavir was more effective than lamivudin, and brought to HBsAg elimination in 4 patients. Treatment with lamivudin led to decrease viral load in all patients and HBsAg elimination in one case.

Key words: liver transplantation, *de novo*, HBV-infection, entecavir, lamivudin.

Инфекция вирусом гепатита В (HBV) представляет собой одну из актуальных проблем в здравоохранении во всем мире, поскольку более 350 млн человек являются ее хроническими носителями. В отсутствие лечения приблизительно у 20% больных формируется цирроз печени (ЦП) с последующим развитием его осложнений. Еще у 20% пациен-

тов с компенсированным ЦП в последующие 5 лет развивается декомпенсация болезни. Противовирусное лечение может изменить естественное течение инфекции и уменьшить риск развития ЦП, декомпенсации заболевания и гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время приобретает актуальность проблема вирусного поражения трансплантата

Статья поступила в редакцию 20.06.12 г.

Контакты: Маломуж Ольга Игоревна, к. м. н., врач-терапевт отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.
Тел. 8-906-721-22-22, e-mail: omalomuzh@mail.ru.

de novo у пациентов в посттрансплантационном периоде. По данным литературы, HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени (ОТП) наблюдается в 1,7–5% случаев в не эндемичных по гепатиту районах [1, 2].

К основным путям передачи инфекции *de novo* относят: переливание компонентов крови, полученное реципиентом в момент или после операции, реактивация собственной латентной инфекции, пересадка печени от донора с положительными HBsAg, половой путь в ряде случаев.

Литературные данные, посвященные клиническому течению HBV-инфекции *de novo*, противоречивы. Большинство авторов отмечают, что клиническое течение HBV-инфекции более легкое по сравнению с возвратной HBV-инфекцией у пациентов, оперированных по поводу HBsAg положительного заболевания печени [3, 8].

Однако описаны случаи тяжелого поражения трансплантата на фоне HBV-вирусной инфекции *de novo*: от хронического гепатита до фульминантой печеночной недостаточности. По данным Segovia R. et al., из 596 оперированных по поводу ЦП невирусной этиологии пациентов в 3% случаев обнаружены признаки хронического вирусного гепатита В *de novo* [4]. После прохождения в среднем 25 мес. после обнаружения HBsAg у 12 пациентов были обнаружены серьезные признаки поражения трансплантата, ассоциированные с HBV-вирусной инфекцией (цирроз у 6 пациентов, хронический вирусный гепатит В у 4, фульминантный гепатит у 2 пациентов); из них 7 реципиентов (37%) потеряли трансплантат, у 4 пациентов (21%) имел место летальный исход. Все случаи потери трансплантата и летальные исходы были связаны с HBV-вирусной инфекцией *de novo*. Аналогичные цифры тяжелого поражения трансплантата (в 62%), потери трансплантата (в 38%), летальный исход (33%), связанные с HBV-вирусным поражением трансплантата, наблюдались у пациентов с возвратной HBV-вирусной инфекцией. Ответ на противовирусную терапию также был сопоставим в двух группах. Авторами сделан вывод о том, что HBV-вирусная инфекция *de novo* после проведения ОТП ассоциирована с высоким риском заболеваемости и смертности, сопоставимыми с таковыми у пациентов с возвратной HBV-вирусной инфекцией, оперированных по поводу ЦП вирусной этиологии [4].

По данным американских авторов, развитие тяжелой дисфункции трансплантата было ассоциировано с высоким уровнем вирусной нагрузки [8].

Противовирусная терапия HBV-инфекции *de novo* направлена на снижение репликативной активности HBV-инфекции, а соответственно, на замедление прогрессирования хронического гепатита в трансплантате, снижение частоты развития ЦП и его де-

компенсации, и в конечном счете снижения риска ретрансплантации печени.

По данным литературы, в лечении HBV-инфекции *de novo* эффективно используются аналоги нуклеозидов (ламивудин, адефовир, энтекавир).

По данным Umeda M. et al., кратковременная терапия ламивудином в активной фазе HBV-вирусной инфекции может приводить к элиминации HBsAg у значительного количества пациентов после ОТП: в ходе исследования из 6 пациентов, получавших ламивудин, у 5 пациентов в среднем через 4,6 мес. после начала ПВТ была достигнута элиминация HBsAg, несмотря на прекращение терапии ламивудином, у 4 пациентов отсутствие HBsAg сохранялось [12].

По данным Castells L. et al., 7 пациентам с HBV-инфекцией *de novo* проводилась ПВТ ламивудином в течение 24,5 мес.; исчезновение HBV DNA зарегистрировано у 5 из 7 пациентов, сероконверсия по HBeAg зарегистрирована у 6 пациентов. Авторы делают заключение о том, что терапия ламивудином является эффективной в контроле над проявлением активной HBV-вирусной инфекции [1].

Многие зарубежные авторы отмечают высокую эффективность проведения ПВТ HBV-инфекции *de novo* адефовиром (препарат не зарегистрирован на территории РФ).

По данным Kim K.K. et al., в исследовании были проанализированы терапевтические эффекты адефовира при лечении HBV-инфекции *de novo* или в случае возврата вируса гепатита В [13]. На фоне ПВТ адефовиром достигнуто снижение среднего уровня сывороточных аминотрансфераз с 86/80 Ед/л и 140/103 Ед/л до 42/19 и 38/33 Ед/л на фоне ПВТ в течение 2 мес. HBeAg-сероконверсия была достигнута у 4 из 10 пациентов (40%) и HBsAg-сероконверсия была выявлена у 1 пациента из 10 (10%). Уровень HBV DNA снизился до субпорогового уровня у 6 из 7 пациентов в течение первых 2 мес. ПВТ. Побочные эффекты, в том числе нефротоксичность, гипофосфатемия не были обнаружены ни у кого из вышеуказанных пациентов. Базируясь на данных результатах, можно предположить, что терапия адефовиром представляется эффективной, ведущей к ингибированию вируса и клиническому улучшению у пациентов после ОТП с возвратной или *de novo* HBV-вирусной инфекцией.

Также описаны случаи успешного лечения адефовиром пациентов с развившейся резистентностью на фоне терапии ламивудином HBV-инфекции *de novo*. Широко известно, что на фоне лечения HBV-инфекции ламивудином резистентность к терапии в течение 3 лет достигает 50%, в связи с чем представляется целесообразным комбинация противовирусных препаратов с синергичными противовирусными свойствами и различным профилем резистентности для дальнейшей терапии

HBV-вирусной инфекции. В литературе приводятся клинические наблюдения пациентов с HBV-инфекцией *de novo*, у которых была проведена эффективная противовирусная терапия адефовиrom на фоне развившейся резистентности к ламивудину. Добавление адефовира было эффективным с целью терапии YMDD-мутации HBV-инфекции. Через 3 мес. комбинированной терапии был отменен ламивудин и продолжена монотерапия адефовиrom. Сероконверсия HBsAg была достигнута через 12 мес. ПБТ [14, 15].

Toniutto P. et al. описаны серии наблюдений острой HBV-инфекции *de novo* после проведения ОТП леченных адефовиrom (после формирования устойчивости к ламивудину). Были получены превосходные результаты ПБТ с элиминацией вируса и формированием защитного титра антител к поверхностному антигену HBV (HBsAg). Терапия адефовиrom высокоэффективна в лечении пациентов с HBV-инфекцией *de novo* при борьбе с YMDD-резистивными штаммами у пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии. Показана терапевтическая эффективность адефовира при лечении острой формы HBV-вирусной инфекции [16].

По данным Ueda Y. et al. у 19 пациентов (25%) из 75 наблюдаемых реципиентов развились признаки HBV-инфекции *de novo*, среди которых у 7 выявлена мутация в зоне поверхностного антигена (HBsAg). Назначение энтекавира сразу после появления признаков HBV-инфекции приводило к исчезновению на фоне ПБТ HBsAg и HBV DNA у всех пациентов, получавших энтекавир [6].

Целью исследования было изучение клинического и вирусологического течения HBV-инфекции *de novo* у пациентов, перенесших ОТП по поводу ЦП невирусной этиологии, оценка эффективности противовирусной терапии аналогами нуклеозидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находится 440 пациентов (110 взрослых, 330 детей) после ортотопической трансплантации печени, оперированных по поводу ЦП невирусной этиологии. У 11 пациентов после ОТП (8 взрослых, средний возраст $18,8 \pm 1,2$ года; 3 детей, средний возраст 8 ± 3 года) нами были выявлены маркеры активной HBV-вирусной инфекции *de novo* (HBsAg, HBeAg, HBV DNA в сыворотке крови).

Срок наблюдения за пациентами после проведения ОТП составил в посттрансплантационном периоде от 24 до 98 мес. (в среднем $51,5 \pm 25,6$ мес.).

Операции трансплантации печени от живого родственного донора были сделаны по поводу цирроза печени невирусной этиологии: ЦП в исходе болезни Вильсона–Коновалова – у 4 пациентов,

первичного билиарного цирроза – у 2 пациентов, болезни Кароли – у 1 пациента, аутоиммунного гепатита – у 2 пациентов, вторичного билиарного цирроза – у 2 пациентов.

В алгоритм обследования всех потенциальных реципиентов наряду со стандартным протоколом обследования входило вирусологическое обследование, включавшее исследование маркеров HBV-инфекции. У всех обследованных пациентов маркеры HBV-инфекции перед проведением трансплантации отсутствовали.

После проведения трансплантации всем пациентам регулярно осуществлялся вирусологический контроль: не реже 1 раза в 3 мес. проводилось исследование сывороточных маркеров HBV-инфекции.

Иммуносупрессивная терапия пациентам после трансплантации печени проводилась в основном по двухкомпонентному протоколу, включавшему в себя глюкокортикостероиды (ГКС) + такролимус или циклоспорин, у двух пациентов проводилась монотерапия циклоспорином и такролимусом соответственно, у одной пациентки – 3-компонентный протокол иммуносупрессии, включавшей в себя ГКС, циклоспорин, рапамицин.

При выявлении маркеров HBV-инфекции проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии, направленная на минимизацию доз иммуносупрессии, включавшую в себя отмену ГКС в ряде случаев, отмену 3-го компонента иммуносупрессивной терапии, снижение доз базовых иммуносупрессивных препаратов (такролимуса, циклоспорина) до минимальных поддерживающих.

На фоне коррекции доз иммуносупрессивной терапии средняя концентрация такролимуса в сыворотке крови составила $4,3 \pm 2,1$ нг/мл, средняя концентрация циклоспорина составила $102,25 \pm 30,6$ нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

HBsAg в сыворотке крови был выявлен на сроке от 11 мес. до 8 лет (в среднем $37,1 \pm 26,04$ мес.) после ОТП.

У всех пациентов был диагностирован HBeAg в сыворотке крови (дикий штамм вируса), зарегистрирован высокий уровень вирусной нагрузки (HBV ДНК выявлена в титре 10^8 , 10^9 копий в мл).

5 пациентам проводилась противовирусная терапия энтекавиром 0,5 мг/сут, 6 пациентам, в том числе 3 детям, противовирусная терапия ламивудином в средне-терапевтической дозировке (взрослые в дозе 100 мг/сут, дети из расчета 3 мг/кг/массы тела), у одного ребенка на фоне отсутствия вирусологического ответа на ламивудин проведена конверсия на энтекавир с положительным эффектом (исчезновение HBV ДНК из сыворотки крови) (табл.)

Таблица

Вирусологическая характеристика пациентов

№	HBsAg	HBV ДНК, копий/мл	Проводимая ПВТ	HBV ДНК	Исчезновение HBsAg, мес. после начала ПВТ
1	+	10 ⁸	Энтекавир	abs	12 мес.
2	+	10 ⁸	Энтекавир	abs	Нет
3	+	10 ⁹	Энтекавир	abs	7 мес.
4	+	10 ⁸	Энтекавир	abs	3 мес.
5	+	10 ⁸	Энтекавир	abs	4 мес.
6	+	10 ⁸	Ламивудин	abs	7 мес.
7	+	10 ⁸	Ламивудин	+10 ⁴	Нет
8	+	10 ⁸	Ламивудин	+10 ⁵	Нет
9	+	10 ⁸	Ламивудин 3 мг/кг	+10 ⁵	Нет
10	+	10 ⁸	Ламивудин 3 мг/кг	580	Нет
11	+	10 ⁸	Ламивудин 3 мг/кг – энтекавир	abs	Нет

Клинические проявления HBV-инфекции *de novo* во всех случаях были минимальными, самочувствие оставалось удовлетворительным, повышение активности аминотрансфераз варьировало от низкой до умеренной активности (в пределах 2–10 норм). Лишь у одной пациентки на фоне развития острого вирусного гепатита В было отмечено повышение активности аминотрансфераз до 40 норм, повышение уровня билирубина было незначительным (общий билирубин максимально до 38 мкмоль/л) (клиническое наблюдение № 1).

Клиническое наблюдение № 1

Приводим клиническое наблюдение пациентки И., 1992 г. р., которая на фоне беременности в посттрансплантационном периоде через 8 лет после проведения ортотопической трансплантации правой доли печени перенесла острый вирусный гепатит В *«de novo»*.

Из анамнеза известно, что пациентке 15–16.10.2002 г. проведена ортотопическая трансплантация правой доли печени от живого родственного донора (отца) по поводу цирроза печени в исходе болезни Вильсона–Коновалова. Получена удовлетворительная функция трансплантата в посттрансплантационном периоде. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась иммуносупрессивная терапия по 2-компонентному протоколу (метилпреднизолон, циклоспорин А). Функция трансплантата сохранялась стабильной. С 2007 г. отменены ГКС. При контрольных амбулаторных обследованиях в последующем по результатам клинико-инструментального обследования функция трансплантата стабильна:

ферменты цитолиза и холестаза в норме, белково-синтетическая функция трансплантата сохранна. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови на уровне 254–93 нг/мл.

При контрольном амбулаторном обследовании в октябре 2010 г. на фоне беременности сроком 6–7 нед. впервые выявлен HBsAg, HBV ДНК в титре 10⁵ копий в мл. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови – 93 нг/мл. Функция трансплантата сохранялась стабильной: ферменты цитолиза и холестаза в норме. Проводимая иммуносупрессивная терапия: сандиммун неорал 100 мг 2 р. в сут.

С пациенткой была проведена беседа о риске заражения плода HBV-вирусной инфекцией. Беременность была сохранена. При контрольном амбулаторном обследовании через 2 нед. отмечено снижение уровня концентрации циклоспорина в сыворотке крови до 40 нг/мл, в связи с чем доза циклоспорина увеличена до 125 мг 2 р. в сут. Функция трансплантата сохранялась стабильной.

С 13.12.10 по 21.12.10 г. находилась в связи с беременностью на плановом обследовании в ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова». При обследовании выявлено изолированное повышение ферментов цитолиза до 40 норм (АСТ макс. 1850 ед./л, АЛТ макс. 1998 ед./л); ЩФ, об. билирубин в норме. ПИ в норме. Концентрация циклоспорина 150 нг/мл (от 13.10.10), в связи с чем доза сандиммуна снижена до 100 мг 2 р. в сут. Самочувствие пациентки сохранялось удовлетворительным. Течение беременности без особенностей. В связи с проявлением дисфункции трансплантата пациентка была госпитализирована в ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова». Генез гиперферментемии при отсутствии признаков холестаза (ГГТ, ЩФ, об. билирубин – норма) был расценен как активизация HBV-вирусной инфекции; отмечено увеличение уровня вирусной нагрузки (уровень HBV ДНК в сыворотке крови от 24.12.10 г. – 10⁸ копий в мл); максимальное повышение активности аминотрансфераз за период наблюдения составило: АЛТ до 2109 ед./л, АСТ 1490 ед./л. В связи с этим по жизненным показаниям было начато проведение противовирусной терапии энтекавиром 0,5 мг/сут. Белковосинтетическая функция трансплантата за период наблюдения сохранялась нормальной (ПИ 84%, антитромбин III – 95%, об. белок 69 г/л). Самочувствие пациентки сохранялось удовлетворительным.

На фоне проведения противовирусной терапии энтекавиром 0,5 мг/сут, коррекции иммуносупрессивной терапии отмечалось снижение уровня вирусной нагрузки (HBV ДНК 10⁴ копий в мл), снижение уровня цитолиза вплоть до нормализации активности аминотрансфераз сыворотки крови.

Пациентка была выписана в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата. Иммуносупрессия на момент выписки: сандиммун неорал 75 мг 2 р. в сут.

В марте 2011 г. при контрольном обследовании ферменты цитолиза и холестаза в норме (АЛТ – 38 ед./л, АСТ – 31 ед./л, ГГТ – 7,2 ед./л, ЩФ – 243 ед./л, об. билирубин – 16,58 ммоль/л); концентрация циклоспорина сыворотки крови – 92,6 нг/мл. При вирусологическом исследовании: в сыворотке крови сохранялся HBsAg; HBV ДНК в сыворотке крови не была выявлена. Пациентка в удовлетворительном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата в связи с началом родовой деятельности (отхождение околоплодных вод) 01.04.2011 г. была госпитализирована в ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» с целью родоразрешения. 01.04.2011 г. родоразрешение путем кесарева сечения. Плод: вес 2153 г, рост 43 см, 7–8 баллов по шкале Апгар.

При явке на контрольное амбулаторное обследование 12.04.11 г. активность ферментов цитолиза и холестаза в норме. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови – 140 нг/мл. При вирусологическом исследовании отмечена элиминация HBsAg из сыворотки крови, HBV ДНК в сыворотке крови не обнаружена. При последующих контрольных амбулаторных исследованиях (в июле, августе 2011 г., январе, марте 2012 г.) функция трансплантата стабильна, при вирусологическом исследовании

HBsAg, HBV ДНК в сыворотке крови не обнаружена. По данным ультразвукового обследования паренхима трансплантата однородная, изоэхогенная, характеристики афферентного, эфферентного кровотоков трансплантата в норме. Проводимая иммуносупрессивная терапия: сандиммун 75 мг 2 р. в сут.

При вирусологическом исследовании крови ребенка маркеры вирусного гепатита В не обнаружены.

Также заслуживает внимания клиническое наблюдение пациента Ф., 12 лет (клиническое наблюдение № 2), у которого после проведения противовирусной терапии ламивудином в течение года не была достигнута элиминация HBV DNA, в связи с чем пациент был переведен на противовирусную терапию энтекавиром, на фоне лечения которым через 3,5 мес. проведения ПВТ был достигнут вирусологический ответ.

Клиническое наблюдение № 2

Ребенку Ф., 2000 г. р., 2.07.2008 г. выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, трансплантация правой доли печени от родственного донора (отца) по поводу цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита. Ранний посттрансплантационный период протекал гладко. В дальнейшем отмечалась формирование стриктуры билиарного анастомоза. В январе 2009 г. – билиарная реконструкция с наложением билиодигестивного анастомоза. Послеоперационный период

Больная И., 18 лет	НХЦ 16.10.2002 г.	ФНЦТиИО 15.10.2010 г.	12.2010 г.	Научный центр акушерства им. Кулакова 01.04.2011 г.	ФНЦТиИО им. Шумакова 02.05.2011 г.
ДИАГНОЗ: ЦП в исходе Б. Вильсона 16.10.2002 г. ОТП от живого родственного донора (отца) от 16.10.2002 г.	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Т Р А Н С П Л А Н Т А Ц И Я</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Р О Ж Д Е Н И Е</p> <p>ребенка</p> </div> </div>				
АСТ/АЛТ (ед./л)	N	N	40N	N	N
ГГТ/ЩФ (ед./л)	N	N	N	N	N
Общ. белок (г/дл)			N	N	
HBs Ag	–	+	+	+	ОТС.
HBV ДНК	–	10 ⁵	10 ⁸	10 ⁴	ОТС.
Концентрация циклоспорина (нг/мл)		93	92	92,3	
Диагноз	ЦП в исходе б. Вильсона	БЕРЕМЕННОСТЬ			
Лечение		ЭНТЕКАВИР 0,5 мг/сут Сандиммун 75 мг 2 р., урсофальк СуА			

Рис. 1. График анамнеза пациентки И., 1992 г.р.

протекал без особенностей. Выписан в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата. Проходил плановые обследования, функция трансплантата оставалась удовлетворительной. Проводился двухкомпонентный протокол иммуносупрессивной терапии – ингибиторы кальциневрина (такролимус 3 мг/д) и микофенолаты (майфортик 360 мг/д), уровень концентрации такролимуса в сыворотке крови 5,1–3,5 нг/мл.

При контрольном обследовании в мае 2010 г. (22 мес. после проведения родственной трансплантации части печени) впервые выявлены маркеры вирусного гепатита В с высоким уровнем вирусемии (HBsAg, HBV ДНК 10^8 копий/мл). По данным лабораторно-инструментальных методов обследования, функция трансплантата удовлетворительная, АСТ 34 Ед/л, АЛТ 56,6 Ед/л, ГГТ 35,4 Ед/л, ЩФ 744 Ед/л, концентрация такролимуса в сыворотке крови – 3,6 нг/мл. В связи с выявленной HBV-инфекцией назначена противовирусная терапия аналогами нуклеозидов – ламивудин в дозе 100 мг/д. На фоне проведения противовирусной терапии ламивудином через 3 и 6 мес. отмечалось снижение уровня вирусной нагрузки HBV ДНК до 10^6 и 10^4 копий/мл соответственно; функция трансплантата оставалась стабильной. При дальнейшем наблюдении через 9 и 12 мес. элиминации вируса не наблюдалось на фоне терапии ламивудином, сохранялся низкий уровень вирусологической нагрузки (HBV ДНК в титре 10^4 копий/мл). Учитывая сохраняющуюся вирусемию в течение 12 мес. на фоне терапии ламивудином, высокий риск развития дисфункции трансплантата на фоне течения HBV-инфекции, принято решение о проведении противовирусной терапии энтекавиром в дозе 0,5 мг/день. На фоне проведения противовирусной терапии энтекавиром в дозе 0,5 мг/день, через 3 мес. (февраль 2012 г.) отмечена элиминация HBV ДНК из сыворотки крови, нормализация активности аминотрансфераз; показатели функции почек и периферической крови в пределах возрастной нормы. При последнем контрольном амбулаторном обследовании в мае 2012 г. функция трансплантата удовлетворительная, HBV ДНК в сыворотке крови не определяется.

Данный клинический пример иллюстрирует эффективность и хорошую переносимость терапии энтекавиром у ребенка 12 лет с трансплантированной печенью в послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости HBV-инфекции *de novo*, по нашим данным, составляет 2,1%, что сопоставимо с частотой встречаемости в других трансплантационных центрах: по данным испанских авторов, частота встречаемости составляет 1,7–3,5% (4), по

данным трансплантологов из Ганновера, частота встречаемости HBV-вирусной инфекции *de novo*, 1,5% [2], по данным французских авторов, 3,5% случаев среди наблюдаемого контингента пациентов после проведения ОТП [5].

Следует отметить, что течение HBV-инфекции *de novo* более легкое по сравнению с возвратной HBV-инфекцией у оперированных в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени реципиентов. По данным литературы, различают следующие формы течения HBV-инфекции *de novo*: острый вирусный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность, хронический активный гепатит, цирроз печени. Характерна хронизация HBV-инфекции в независимости от тяжести гепатита [3, 4].

Клиническое течение HBV-вирусной инфекции *de novo* у наблюдаемых нами пациентов имело мягкий, практически бессимптомный характер. У одного реципиента развился острый вирусный гепатит В, у 10 больных имели место признаки хронического вирусного гепатита В. Ни в одном случае не было зарегистрировано тяжелой дисфункции трансплантата на фоне хронического вирусного гепатита В *de novo*.

С целью уменьшения уровня вирусемии нашим пациентам проводилась терапия аналогами нуклеозидов (ламивудин, энтекавир). Критерием назначения ПВТ являлось: 1) наличие маркеров активной HBV-вирусной инфекции (HBsAg, HBV DNA в сыворотке крови); 2) наличие подъема ферментов цитолиза выше 2 норм; 3) уровень вирусной нагрузки (более 10^4 копий в мл).

Полученные нами данные говорят о высокой эффективности ПВТ энтекавиром HBV-инфекции *de novo*, что сопоставимо с данными зарубежных статей [6].

ВЫВОДЫ

1. Частота HBV-инфекции *de novo* после проведения ОТП у пациентов, оперированных по поводу ЦП невирусной этиологии, наблюдается в 2,1% случаев, что сопоставимо с данными зарубежных трансплантационных центров.
2. HBV-инфекция *de novo* у пациентов после проведения ОТП характеризуется мягким клиническим течением и сопровождается исчезновением маркеров репликации HBV-инфекции через $6,8 \pm 3,6$ мес. после начала проведения противовирусной терапии аналогами нуклеозидов.
3. При выявлении признаков HBV-инфекции *de novo* дозы иммуносупрессивной терапии корригируются до минимально поддерживающих, достаточных для подавления реакции отторжения (средняя концентрация такролимуса в сыворотке крови составила $4,3 \pm 2,1$ нг/мл, средняя

- концентрация циклоспорина составила $102,25 \pm 30,6$ нг/мл).
4. Лечение аналогами нуклеозидов эффективно у данной категории больных: ПВТ энтекавиром привела к исчезновению HBsAg у 5 пациентов; на фоне ПВТ ламивудином отмечено снижение уровня вирусной нагрузки у всех пациентов, в одном клиническом наблюдении – элиминация HBsAg из сыворотки крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Castells L., Vargas V., Rodriguez F. et al.* Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2002. Vol. 8. P. 892–900.
2. *Rambusch E.G., Nashan B., Tillmann H.L. et al.* *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation – evidence for the need of active hepatitis B vaccination of liver transplantation candidates // *Z. Gastroenterol.* 1998 Dec. Vol. 36 (12). P. 1027–1035.
3. *Castells L., Esteban R.* Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001 Apr. Vol. 13 (4). P. 359–361.
4. *Segovia R., Sanchez-Fueyo A., Rimola A. et al.* Evidence of serious graft damage induced by *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2001 Feb. Vol. 7 (2). P. 106–112.
5. *Roche B., Samuel D., Gigou M. et al.* *De novo* and apparent *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 1997 Mar. Vol. 26 (3). P. 517–526.
6. *Ueda Y., Marusawa H., Egawa H. et al.* *De novo* activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation // *Antiviral Therapy.* 2011. Vol. 16 (4). P. 479–487.
7. *Gow P.J., Mutimer D.J.* *De novo* hepatitis B infection acquired during liver transplantation // *QJM.* 2001 May. Vol. 94 (5). P. 271–275.
8. *Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L. et al.* The clinical course of transplantation-associated *de novo* hepatitis B infection in the liver transplant recipient / Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L., Krom R.A., Wiesner R.H. // *Liver Transpl Surg.* 1997 Mar. Vol. 3 (2). P. 105–111.
9. *Mutimer D.* Prevention of *de novo* hepatitis B virus infection: more seems no better // *Liver Transplantation.* 2010. Vol. 16. P. 256–258.
10. *Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H. et al.* High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent *de novo* hepatitis B infection // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 48 (2). P. 203–208.
11. *Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al.* Prevention of *de novo* HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (13). P. 2070–2074.
12. *Takada Y., Egawa H., Uemoto S., Chiba T.* Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for *de novo* hepatitis B virus reactivation after liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2006 Nov. Vol. 6 (11). P. 2680–2685.
13. *Kim K.K., Kim K.H., Hwang S. et al.* Therapeutic effect of adefovir dipivoxil on recurrent or *de novo* infection of hepatitis B virus after liver transplantation: a preliminary report // *Korean J. Gastroenterology.* 2005 Mar. Vol. 45 (3). P. 174–180.
14. *Fisher K.F., Gutfreund K.S., Tyrrell D.L.* Lamivudine resistance in hepatitis B: mechanisms and clinical implications // *Drug Resist Updat.* 2001 Apr. Vol. 4 (2). P. 118–128.
15. *Zhang F.K., Zhang Y., Zhang J.Y. et al.* Favorable outcome of *de novo* hepatitis B infections after liver transplantation with lamivudine and adefovir therapy // *Transpl. Infect. Dis.* 2009 Dec. Vol. 11 (6). P. 549–552.
16. *Toniutto P., Fumo E., Caldato M. et al.* Favourable outcome of adefovir-dipivoxil treatment in acute *de novo* hepatitis B after liver transplantation // *Transplantation.* 2004 Feb 15. Vol. 77 (3). P. 472–473.

ДИНАМИКА ГОРМОНА РОСТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Шевченко О.П.¹, Цирульникова О.М.¹, Лурье Ю.Э.¹, Бугров А.В.², Цирульникова И.Е.¹, Ахаладзе Д.Г.¹, Готье С.В.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Врожденные и наследственные заболевания гепатобилиарной системы в терминальной стадии часто сопровождаются нарушением роста детей. Цель исследования – изучить динамику концентрации гормона роста в плазме крови детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы ($n = 52$), до и после родственной трансплантации фрагмента печени. Исследование показало, что у детей с циррозом печени концентрация гормона роста в крови выше, чем у здоровых детей ($3,32 \pm 7,7$ нг/мл и $1,16 \pm 1,46$ нг/мл соответственно, $p = 0,01$), и достоверно коррелирует с тяжестью заболевания печени, оцененной по шкале PELD ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Через месяц после трансплантации печени уровень гормона достоверно снижается по сравнению с уровнем до операции ($p < 0,001$); через год после трансплантации печени уровень гормона роста у детей-реципиентов сопоставим с его уровнем у здоровых детей. Взаимосвязи между уровнем гормона роста и антропометрическими показателями у детей с циррозом печени до операции не было выявлено. Через год после трансплантации печени отмечалась достоверная прямая корреляция между концентрацией гормона роста в крови и ростом детей ($r = 0,79$, $p < 0,01$). Изучение динамики гормона роста у детей до и после трансплантации печени представляет интерес как объективный критерий восстановления регуляции физического развития детей после трансплантации печени и как дополнительный показатель, позволяющий оценивать тяжесть заболевания печени.

Ключевые слова: гормон роста, цирроз печени, трансплантация печени.

GROWTH HORMONE LEVEL EVOLUTION IN CHILDREN WITH HEPATOBILIARY DISEASES, UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION

Shevchenko O.P.¹, Tsiurulnikova O.M.¹, Lourie Y.E.¹, Bougrov A.V.², Tsiurulnikova I.E.¹, Akhaladze D.G.¹, Gautier S.V.¹

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

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

End stage liver disease is often associated with growth retardation in children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system. The aim was to investigate the serum growth hormone level before and after liver transplantation in 52 children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system. Data of our research work revealed increased serum level of growth hormone in children with liver cirrhosis ($3,32 \pm 7,7$ ng/ml vs. $1,16 \pm 1,46$ ng/ml in healthy children, $p = 0,01$), which correlates with PELD score ($r = 0,62$, $p < 0,001$). In a month after liver transplantation growth hormone concentration decreases ($p < 0,001$) and in a year after transplantation it doesn't differ from healthy children. There wasn't revealed any interaction between serum growth hormone level and anthropometric parameters before liver transplantation, but in a year after there was significant correlation between growth hormone concentration and height ($r = 0,79$, $p = 0,01$). Investigation of growth hormone level in children with liver cirrhosis and its evolution after liver transplantation is of interest as objective criterion of recovery of physical development regulation and as an additional parameter, which correlates with severity of end-stage liver disease.

Key words: growth hormone, liver cirrhosis, liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 21.06.12 г.

Контакты: Шевченко Ольга Павловна, д. м. н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе.

Тел. 8-963-644-96-00, e-mail: transplant2009@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Для детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы в терминальной стадии характерна задержка физического развития, что объясняется рядом причин: общей тяжестью состояния, гепатодепрессивным синдромом, дефицитом питания, синдромом мальабсорбции, а также нарушением гормональной регуляции роста. Эндокринные изменения, наблюдаемые при циррозе печени, большей частью имеют вторичный характер и зависят в значительной мере от стадии печеночной недостаточности. В частности, цирроз печени у детей, как и у взрослых, сопровождается повышением концентрации гормона роста в плазме крови [16]. Гормон роста секретируется передней долей гипофиза и регулирует рост у детей, а также отвечает за анаболические эффекты у детей и взрослых. Основным посредником анаболических и митогенных эффектов гормона роста является инсулиноподобный фактор роста-1 [4], в то же время гормон роста оказывает прямой эффект на ряд клеток и тканей. Известно, что на поверхности тимоцитов и эпителиальных клетках тимуса имеются рецепторы к гормону роста, за счет чего последний обеспечивает пролиферацию и миграцию тимоцитов, участвует в дифференцировке незрелых Т-клеток, что позволяет рассматривать гормон роста как иммуномодулирующий фактор [13, 15].

Повышение концентрации гормона роста при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы в терминальной стадии связано с нарушением синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) печенью и уменьшением ингибирующего влияния последнего на секрецию гормона роста гипофизом по механизму отрицательной обратной связи [1, 3, 4, 11]. Исследование концентрации гормона роста проводится для дифференциальной диагностики различных нарушений роста. Классическим клиническим примером дефицита гормона роста является гипопитуитаризм, а избыточной секреции – акромегалия [1]. Ряд заболеваний, таких как ювенильный артрит, болезнь Крона, хроническая почечная недостаточность, сопровождается синдромом резистентности к гормону роста, когда секреция этого гормона гипоталамусом сохранена и даже повышена, но при этом наблюдается отставание детей в физическом развитии за счет нарушений на уровне рецепторов, белков-переносчиков или внутриклеточных медиаторов [10, 17, 18]. Цирроз печени также сопровождается вторичным синдромом резистентности к гормону роста, патогенез которого связан с уменьшением количества рецепторов к гормону роста на поверхности гепатоцитов, уменьшением массы паренхимы печени, влиянием провоспалительных цитокинов [7, 9, 14].

Исследование эффективности терапии гормоном роста детей в раннем периоде после трансплантации печени показало улучшение нутритивного статуса на фоне лечения при отсутствии влияния на сроки восстановления функций трансплантата печени и на частоту эпизодов отторжения [19]. В другом исследовании была показана неэффективность лечения задержки роста рекомбинантным препаратом гормона роста у детей с циррозом печени до трансплантации, что согласуется с представлениями о развитии резистентности к гормону роста при терминальных стадиях заболеваний гепатобилиарной системы [7]. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, терапия гормоном роста взрослых пациентов с циррозом печени в течение четырех недель сопровождалась следующими эффектами: уменьшение резистентности гепатоцитов к гормону роста, снижение интенсивности катаболических процессов и протеолиза, увеличение интенсивности липолиза и окисления липидов. Из нежелательных эффектов были отмечены усиление инсулинорезистентности и антинатрийуретический эффект, клинически проявлявшийся в нарастании отечного синдрома [20]. Таким образом, в настоящее время не сформировано четкого представления о роли гормона роста и соматотропной оси в патогенезе осложнений цирроза печени и возможностях применения данных гормонов в диагностических и терапевтических целях при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы.

Цель настоящего исследования – изучить содержание гормона роста в плазме у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы и динамику его концентрации после родственной трансплантации фрагмента печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 52 ребенка с циррозом печени в исходе наследственных и врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, 28 мальчиков и 24 девочки в возрасте от 3 до 36 ($19,5 \pm 16,5$) месяцев. Этиология цирроза включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей ($n = 33$), гипоплазия желчевыводящих путей ($n = 7$), синдром Алажилля ($n = 4$), болезнь Байлера ($n = 7$), тирозинемия ($n = 1$).

Группа сравнения состояла из 17 детей, 10 мальчиков и 7 девочек, практически здоровых, обследованных после лечения дисбактериоза кишечника, без прочих заболеваний. Возраст детей в группе сравнения был от 6 до 36 (21 ± 15) месяцев, антропометрические показатели (рост, вес) находились в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль).

Детям с циррозом печени выполнялась операция – гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора [2]. Все пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина.

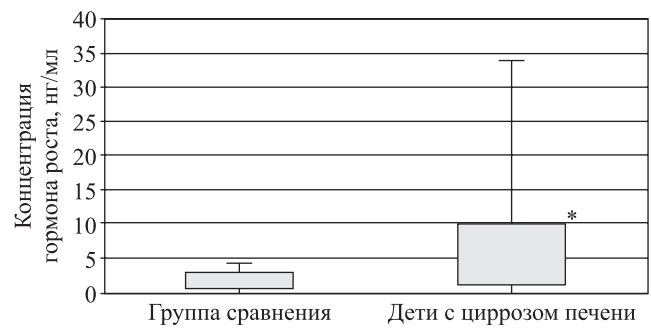
Плановое обследование включало антропометрию (измерение длины и массы тела), физикальное обследование, биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, анализ коагулограммы (в клинично-диагностической лаборатории, заведующая – к. м. н. Шмерко Н.П.), измерение концентрации такролимуса или циклоспорина, вирусологическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, заведующий – к. м. н. В.Ю. Абрамов) и бактериологическое (в бактериологической лаборатории, заведующая – д. м. н. Н.И. Габриэлян) исследование. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки и головного мозга, МРТ-холангиография. Оценка физического развития детей проводилась с помощью метода перцентилей (ростовых кривых) и сигмальных отклонений (оценка SDS – Standart deviation score – коэффициента стандартного отклонения), согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [21]. Тяжесть заболевания гепатобилиарной системы оценивалась по шкале PELD (pediatric end-stage liver decease) [6, 12]. Расчет балла по шкале PELD проводился по лабораторным показателям (концентрация альбумина, креатинина, общего билирубина, международное нормализованное отношение), измеренным в день госпитализации пациента.

Концентрацию гормона роста измеряли в плазме крови иммуноферментным методом ELISA (Diagnostic Biochem Canada Inc). В этих же образцах плазмы крови измеряли концентрацию общего и свободного ИФР-1 иммуноферментным методом (IDS Ltd. OSTEIA® IGF-1, Diagnostic System Laboratory, США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью непараметрических критериев (медиана, критерии Манна–Уитни, критерий корреляции Спирмена).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей медиана концентрации гормона роста составила $3,32 \pm 7,7$ нг/мл, от 0,01 до 33,88 нг/мл, и была достоверно ниже, чем в группе сравнения – $1,16 \pm 1,46$ нг/мл, от 0,08 до 4,17 нг/мл (рис. 1).



* $p = 0,01$ в сравнении со здоровыми детьми

Рис. 1. Концентрация гормона роста в плазме крови детей с циррозом печени и у здоровых детей

У 13 детей с циррозом печени при госпитализации рост находился в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль), у 28 детей рост соответствовал SDS-1 (<25-го перцентиль), у 9 детей – SDS-2 (<3-го перцентиль). Масса тела у 16 детей находилась в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль), у 23 детей соответствовала SDS-1 (<25-го перцентиль), у 11 детей – SDS-2 (<3-го перцентиль). У детей с циррозом печени концентрация гормона роста в плазме крови не коррелировала с антропометрическими показателями, в отличие от группы сравнения, в которой уровень гормона роста достоверно коррелировал с ростом ($r = 0,59$, $p = 0,01$).

В группе детей с циррозом печени была выявлена достоверная прямая корреляция между концентрацией гормона роста в плазме крови и тяжестью заболевания печени, оцененной по шкале PELD (рис. 2).

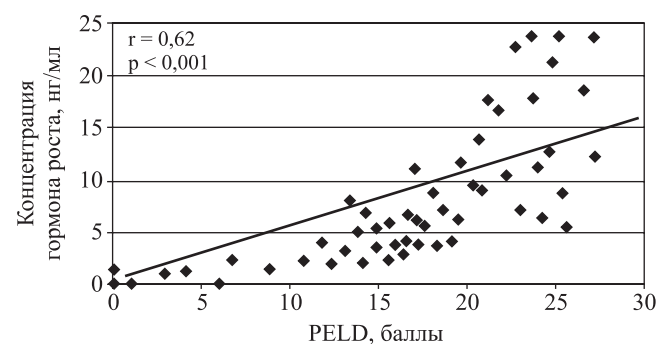


Рис. 2. Взаимосвязь между концентрацией гормона роста в плазме крови детей с циррозом печени и тяжестью заболевания, оцененной по шкале PELD

Дети с циррозом печени были разделены на три группы в зависимости от тяжести заболевания печени по шкале PELD: 1-я группа – PELD 0–10 баллов ($n = 7$), 2-я группа – PELD 10–20 баллов ($n = 26$), 3-я группа – PELD > 20 баллов ($n = 19$) (рис. 3). В первой группе уровень гормона роста составил $1,09 \pm$

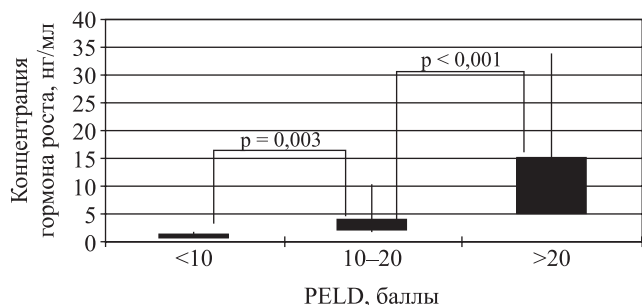


Рис. 3. Концентрация гормона роста в плазме крови детей с циррозом печени в зависимости от тяжести заболевания, оцененной по шкале PELD

0,75 нг/мл, во второй группе – $2,67 \pm 2,05$ нг/мл, в третьей группе – $10,88 \pm 9,65$ нг/мл. Различия между всеми группами, рассчитанные по критерию Манна–Уитни, достоверны ($p = 0,003$ между 1-й и 2-й группами, $p < 0,001$ между 2-й и 3-й группами). При этом концентрация гормона роста в плазме у детей из первой группы, с относительно компенсированным циррозом печени, была сопоставима с концентрацией гормона роста у практически здоровых детей из группы сравнения ($p = 0,3$), а концентрация гормона роста у детей из второй и третьей групп (баллы по шкале PELD > 10) была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

У детей с циррозом печени были обнаружена слабая прямая корреляция концентрации гормона роста в плазме крови с активностью аланинаминотрансферазы ($r = 0,34$, $p = 0,01$) и аспаратамино-трансферазы ($r = 0,32$, $p = 0,01$), с концентрацией общего билирубина ($r = 0,36$, $p = 0,01$) и обратная корреляция с концентрацией альбумина и креатинина, измеренными в день госпитализации ($r = -0,46$, $p = 0,01$, и $r = -0,45$, $p = 0,01$, соответственно). Взаимосвязи между концентрацией гормона роста и уровнем альбумина накануне операции, т. е. после проведенного лечения, включавшего трансфузионную терапию, не было выявлено, но сохранялись прежние корреляции с остальными вышеперечисленными лабораторными показателями. Выявлена слабая обратная корреляция между концентрацией гормона роста и концентрацией свободного ИФР-1 ($r = -0,39$, $p = 0,001$).

Через месяц (28–32-е сутки) после родственной трансплантации фрагмента печени концентрация гормона роста в плазме крови детей снижалась, медиана составила $1,36 \pm 1,19$ нг/мл ($p < 0,001$ в сравнении с таковой до операции) (рис. 4). Взаимосвязь уровня гормона роста с рутинными лабораторными показателями отсутствовала, но сохранялась слабая обратная корреляция с концентрацией свободного ИФР-1 ($r = -0,41$, $p = 0,01$).

Через год после трансплантации печени концентрация гормона роста в плазме крови детей соста-

вила $2,58 \pm 2,3$ и не различалась с показателями здоровых детей в группе сравнения ($p = 0,5$) (рис. 4). Антропометрические показатели детей через год после операции находились в диапазоне 25–75-го перцентилей (SDS-1; SDS+1) у 47 детей, и в диапазоне 3–25-го перцентилей (SDS-1) у 5 детей, физическое развитие всех детей было гармоничным. Рост детей из исследуемой группы достоверно коррелировал с концентрацией гормона роста ($r = 0,55$, $p = 0,01$). Взаимосвязи концентрации гормона роста с уровнем общего или свободного ИФР-1 через год после трансплантации печени не обнаружено.

Тяжесть общего состояния детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы, которым планируется трансплантация печени, и сложность самой операции требуют тщательного обследования пациентов в предоперационном периоде, всестороннего мониторинга в раннем послеоперационном периоде и наблюдения в отдаленном периоде [2]. Для этого используется широкий спектр лабораторных исследований, и в то же время ведется поиск новых диагностических методов, направленных на определение оптимальных сроков оперативного вмешательства, прогнозирование исхода лечения, оценку функций трансплантата. Изучение содержания и динамики гормона роста при трансплантации печени детям представляет интерес для поиска не только новых диагностических методов, но и терапевтических мишеней. Исследование динамики гормона роста у детей до и после трансплантации печени актуально и как метод объективного наблюдения нарушений роста. Исследования, проведенные у взрослых пациентов с циррозом печени, выявили, что уровень гормона роста значительно повышен до трансплантации печени и снижается до нормальных значений

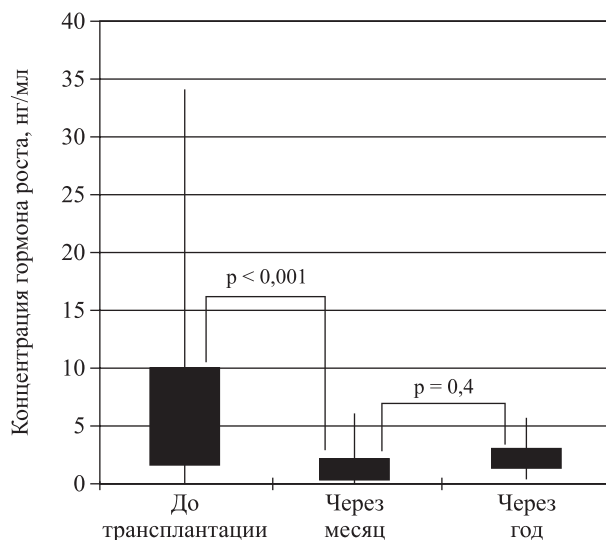


Рис. 4. Динамика концентрации гормона роста в плазме крови детей после родственной трансплантации фрагмента печени

через 3 нед. после операции [11, 16]. Повышение концентрации гормона роста авторы исследований связывают с нарушением синтеза ИФР-1 печенью на терминальной стадии гепатобилиарных заболеваний, для которой характерна сниженная по сравнению со здоровыми добровольцами концентрация ИФР-1 в плазме крови. На 7-е сутки после трансплантации печени у взрослых пациентов наблюдается повышение концентрации ИФР-1, что рассматривается как проявление аутокринных механизмов регенерации печени в раннем послеоперационном периоде [5]. В ранее проведенном нами исследовании было выявлено, что для детей с заболеваниями гепатобилиарной системы также характерна более низкая концентрация ИФР-1 в сравнении со здоровыми детьми; через месяц после трансплантации печени отмечается достоверное повышение уровня ИФР-1 по сравнению с состоянием до операции, и через год после трансплантации средняя концентрация ИФР-1 в крови у прооперированных детей не отличается от таковой в группе здоровых детей [3].

Настоящее исследование показало, что у детей с циррозом печени уровень гормона роста в крови достоверно выше, чем у здоровых детей. При этом не обнаружено корреляции между антропометрическими показателями и концентрацией гормона роста в крови у детей с циррозом печени. В то же время выявлена прямая корреляция между уровнем гормона роста и баллом по шкале PELD, применяющейся для оценки тяжести терминальных стадий заболеваний печени и краткосрочного прогноза выживаемости. Через месяц после трансплантации печени отмечается достоверное снижение уровня гормона роста по сравнению с состоянием до операции. Через год после трансплантации печени состояние детей характеризовалось значительным улучшением антропометрических параметров, при этом концентрация гормона роста в крови была сопоставима с его концентрацией в группе сравнения, т. е. у практически здоровых детей, и достоверно коррелировала с ростом прооперированных детей.

Измерение уровня гормона роста в плазме крови у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы может использоваться для оценки тяжести нарушений физического развития до трансплантации печени и верификации восстановления гормональной оси, регулирующей рост, после операции. Последующее изучение взаимосвязей данной гормональной системы с другими факторами, влияющими на функцию трансплантата печени и течение послеоперационного периода, позволит оценить возможности применения гормона роста при оценке эффективности лечения нарушений роста у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы после трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум пубблишинг, 2006. 600 с.
2. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. и др. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
3. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Бугров А.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. № 1. С. 50–54.
4. Лурье Ю.Э. Инсулиноподобный фактор роста-1 // Лаборатория. 2011. № 4. С. 3–6.
5. Bassanello M., De Palo E.F., Lancerin F. et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study // Liver transpl. 2004 May. Vol. 10 (5). P. 692–698.
6. Barshes N.R., Lee T.C., Udell I.W. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients // Liver Transpl. 2006 Mar. Vol. 12 (3). P. 475–480.
7. Bucuvalas J.C., Horn J.A., Chernausek S.D. Resistance to growth hormone in children with chronic liver disease // Pediatr. Transplant. 1997 Aug. Vol. 1 (1). P. 73–79.
8. De Palo E.F., Bassanello M., Lancerin F. et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation // Clin. Chim. Acta. 2001 Aug 1. Vol. 310 (1). P. 31–37.
9. Donaghy A.J., Delhanty P.J., Ho K.K. et al. Regulation of the growth hormone receptor / binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis // J. Hepatol. 2002 Jun. Vol. 36 (6). P. 751–758.
10. Malemud C.J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis // Clin. Chim. Acta. 2007 Jan. Vol. 375 (1–2). P. 10–19.
11. Moller S., Becker U. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease // Dig. Dis. 1992. Vol. 10 (4). P. 239–248.
12. McDiarmid S.V., Anand R., Lindblom A.S. Development of pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation // Transplantation. 2002. Vol. 74 (2). P. 173–181.
13. Morrhaye G., Kermani H., Legros J.-J. et al. Impact of growth hormone deficiency and growth hormone replacement upon thymus function in adult patients. PLoS ONE. Vol. 4 (5). E. 56688.
14. Picardi A., Gentilucci U.V., Zardi E.M. et al. TNF-alpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease // J. Interferon Cytokine Res. 2003 May. Vol. 23 (5). P. 229–235.
15. Savino V., Postel-Vinay P.C., Smaniotto S. et al. The thymus gland: a target organ for growth hormone // Scand. J. Immunol. 2002. Vol. 55. P. 442–452.
16. Seehofer D., Steinmueller T., Graef K.J. et al. Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation // Ann. Transplant. 2002; Vol. 7 (2). P. 32–37.

17. *Shamir R., Phillip M., Levine A.* Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2007 May. Vol. 13 (5). P. 620–628.
18. *Tonschoff B., Blum W.F., Mehls O.* Derangements of the somatotrophic hormone axis in chronic renal failure // *Kidney Int. Suppl.* 1997 Mar. Vol. 58. S. 106–113.
19. *Yu L.X., Liu Y.H., Shen Z.Y., Kang M.N.* Prospective study of effect of recombinant human growth hormone on nutritional status and immune function in early postoperative stage of liver transplantation // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007 Jul. Vol. 19 (7). P. 390–393.
20. *Wallace J.D., Abbott-Johnson W.J., Crawford D.H. et al.* GH treatment in adults with chronic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Jun. Vol. 87 (6). P. 2751–2759.
21. WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. 312 p. (Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/)

ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИГАНДА CD-40 У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я.,
Олиференко Г.А., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г.*
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, г. Москва

Цитомегаловирусная инфекция может быть связана с развитием острого клеточного отторжения – наиболее частого и тяжелого осложнения после трансплантации сердца, ограничивающее отдаленную выживаемость реципиентов. Важную роль в иммунопатологии острого отторжения также играют биомаркеры и факторы воспаления и тромбообразования, к одним из которых относят продукт активации тромбоцитов – растворимую форму лиганда CD40 (sCD40L).

Целью исследования явилась оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца при сочетанном действии двух факторов – sCD40L и цитомегаловирусной инфекции. Обследованы 64 реципиента сердца в сроки до 12 лет после операции. Выявлено, что при наличии высоких уровней sCD40L в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией увеличивается риск развития острого клеточного отторжения. У реципиентов с низкими уровнями sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции выживаемость существенно выше, чем у реципиентов с наличием одного или обоих изучаемых факторов риска.

Ключевые слова: трансплантация сердца, sCD40L, цитомегаловирусная инфекция, сердечно-сосудистые осложнения.

EFFECT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON THE PREDICTIVE VALUE OF CD-40 LIGAND IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

*Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J.,
Oliferenko G.A., Chestukhin V.V., Mironkov B.L., Ilyinsky I.M., Kupriyanova A.G.*
Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

Cytomegalovirus infection may be associated with the development of acute cellular rejection – the most frequent and serious complication after heart transplantation, limiting long-term survival of recipients. Biomarkers of inflammation and thrombosis, one of which is the product of platelet activation – a soluble CD40 ligand (sCD40L), also play an important role in the immunopathology of acute rejection.

The aim of the study was to assess the risk of cardiovascular complications after heart transplantation under the combined effect of two factors – sCD40L and cytomegalovirus infection. We examined 64 heart recipients in the period of 12 years after heart transplantation. It was revealed that with the presence of elevated levels of sCD40L in combination with cytomegalovirus infection, risk of acute cellular rejection is higher. In recipients with low levels of sCD40L and without cytomegalovirus infection survival rate is significantly higher than in recipients with the presence of one or both of the studied risk factors.

Key words: heart transplantation, soluble CD40 ligand, cytomegalovirus infection, cardiovascular complications.

Статья поступила в редакцию 21.06.12 г.

*Контакты: Шевченко Ольга Павловна, д. м. н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе.
Тел. 8-963-644-96-00, e-mail: transplant2009@mail.ru.*

Острое отторжение – одно из наиболее частых и тяжелых осложнений после трансплантации сердца (ТС), ограничивающее отдаленную выживаемость реципиентов. Одним из располагающих факторов к развитию данного осложнения может выступать цитомегаловирусная инфекция в послеоперационном периоде [3]. Цитомегаловирусная инфекция часто выявляется у реципиентов сердца после трансплантации, однако редко приводит к заболеванию с выраженными клиническими проявлениями или летальным исходом. В последние годы получено много данных, указывающих на связь персистенции цитомегаловируса с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов после трансплантации сердца [2, 4]. Имеются доказательства, что цитомегаловирусная инфекция играет важную роль в патогенезе васкулопатии трансплантата [8, 9]. Эндотелий сосудов является мишенью для цитомегаловируса, чем объясняется частое выявление острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата у реципиентов сердца, инфицированных цитомегаловирусом [11, 12].

Активную роль в иммунопатологии сердечно-сосудистых осложнений как при ишемической болезни сердца, так и у реципиентов сердечного трансплантата играют биомаркеры воспаления и тромбообразования, к наиболее важным из которых относят растворимую форму лиганда CD40 (sCD40L) [1, 5, 7]. sCD40L – фактор активации тромбоцитов, который также является маркером тромбоза и воспаления. Ранее нами было показано, что повышенные уровни sCD40L, обнаруживаемые у больных сердечной недостаточностью на этапе дотрансплантационного обследования, связаны с риском раннего развития сердечно-сосудистых осложнений – болезни коронарных артерий пересаженного сердца, острого клеточного, тяжелого гуморального отторжения трансплантата и острого персистирующего отторжения с нарушениями гемодинамики [5, 6, 10].

Целью исследования явилась оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца при сочетанном действии двух факторов – растворимой формы лиганда CD40 и цитомегаловирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 64 реципиента сердца, 55 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 16 до 65 лет ($38,47 \pm 13,74$). Все пациенты страдали застойной сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, развившейся в исходе ишемической болезни сердца (22 пациента, $42,21 \pm 7,12$ года) или дилатационной кардиомиопатии (42 пациента, $36,32 \pm$

$16,94$ года) и получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния. Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус или циклоспорин, микофенолата мофетил и глюкокортикостероиды.

Забор крови для исследования производили одновременно с плановым обследованием пациентов, включающим термометрию, вирусологическое, бактериологическое, электро-, эхокардиографическое исследование, коронарографическое исследование, динамику изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение кислотно-щелочного равновесия и определение концентрации иммуносупрессантов. Реципиентам сердца проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндомиокардиального биоптата.

Диагностика цитомегаловирусной инфекции в послеоперационном периоде основывалась на выявлении ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (в лаборатории трансплантационной иммунологии, зав. – Абрамов В.Ю.). Измерение концентрации sCD40L в плазме крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, Австрия). Измерение концентрации sCD40L и выявление ДНК цитомегаловируса проводили в течение всего периода наблюдения. Максимальная длительность наблюдения пациентов после ТС составила 12 лет.

Конечными точками исследования явились: выявление морфологических признаков острого клеточного отторжения, выявление иммуногистохимических признаков гуморального отторжения, летальный исход.

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов Statistica 7.0. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень sCD40L у обследованных реципиентов сердца в среднем составил $3,99 \pm 3,12$ нг/мл и у 25 (39,06%) реципиентов превышал медиану распределения (1,6 нг/мл). В течение всего периода наблюдения (до 12 лет) цитомегаловирусная инфекция была выявлена у 28 (43,75%) пациентов.

В общей группе обследованных пациентов, по данным эндомиокардиальной биопсии, у

15 (23,44%) пациентов были выявлены тяжелые эпизоды острого клеточного отторжения (2R и выше по классификации Международного общества трансплантации сердца и легких, ISHLT, 2010), у 49 (76,56%) пациентов морфологические признаки острого клеточного отторжения не превышали степени 1R. Более 90% всех эпизодов острого отторжения выявлялись в сроки до 3 лет после трансплантации.

Острое антителообусловленное отторжение было диагностировано у 14 (22,22%) пациентов и наиболее часто развивалось у реципиентов в первые 6 месяцев после ТС (у 11 пациентов, 17,46%).

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС при сочетанном действии sCD40L и цитомегаловирусной инфекции все обследованные пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа включала реципиентов с уровнями sCD40L выше медианы распределения ($\geq 1,6$ нг/мл) и наличием цитомегаловирусной инфекции (n = 11). Вторая группа включала пациентов с уровнями sCD40L ниже медианы ($< 1,6$ нг/мл) и без цитомегаловирусной инфекции (n = 22). В третью группу вошли пациенты с наличием одного из двух рассматриваемых факторов риска (n = 31).

У 6 из 11 (54,55%) пациентов с высоким уровнем sCD40L и наличием цитомегаловирусной инфекции были отмечены эпизоды острого клеточного отторжения. Антителообусловленное отторжение было выявлено у 4 из 11 (36,36%) пациентов.

В группе пациентов с уровнями sCD40L, не превышающими 1,6 нг/мл, и без сопутствующей цитомегаловирусной инфекции эпизоды острого клеточного отторжения были выявлены лишь у трех (13,63%), а антителообусловленные – у 5 (22,73%) пациентов.

При анализе рисков развития сердечно-сосудистой патологии после трансплантации сердца установлено, что сочетание высокого уровня sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) у пациентов в ранние сроки после ТС (в течение первого года) и цитомегаловирусной инфекции негативно влияет на отдаленный прогноз у реципиентов сердца. В частности, среди реципиентов этой группы риск развития острого отторжения был наиболее высок (рис. 1).

У реципиентов с высоким уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и цитомегаловирусной инфекцией относительный риск (RR) развития острого клеточного отторжения составил 4 (95% доверительный интервал, ДИ 1,23–13,04); у реципиентов с уровнями sCD40L, не превышающими медиану распределения, и без цитомегаловирусной инфекции RR развития острого клеточного отторжения был значительно ниже и составил 0,25 (95% ДИ 0,08–0,82). Влияние исследуемых факторов на развитие гуморального отторжения в обеих группах реципиентов

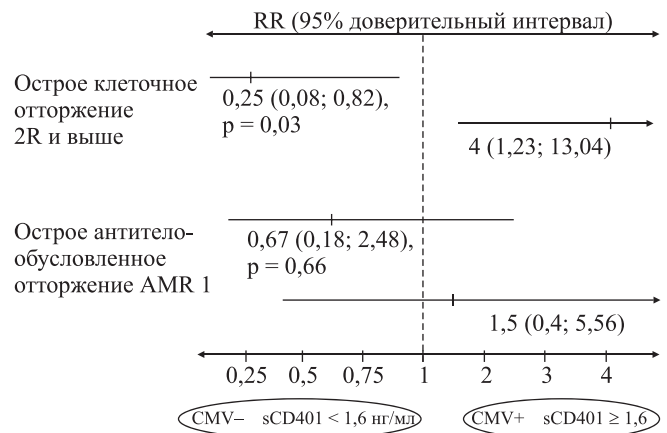


Рис. 1. Относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения сердца у реципиентов с высоким уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и цитомегаловирусной инфекцией и у реципиентов с низким уровнем sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции

было незначимым (RR 1,5; 95% ДИ 0,4–5,56 и RR 0,67; 95% ДИ 0,18–2,48).

В третьей группе пациентов, с наличием одного из двух исследуемых факторов, относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения оказался статистически незначимым (рис. 2).

На рис. 3 представлены кумулятивные кривые выживаемости в группах пациентов с высоким уровнем sCD40L и наличием цитомегаловирусной инфекции; с низким уровнем sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции; с одним из указанных факторов. Лучшая отдаленная выживаемость отмечена в группе пациентов без изучаемых факторов риска: 50% перцентиль выживаемости в данной группе составил 3870 дней, что существенно выше аналогичных показателей в двух других группах

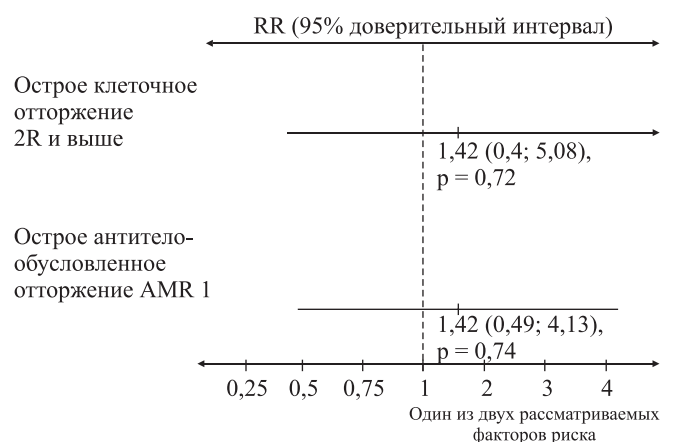


Рис. 2. Относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения сердца у реципиентов с наличием одного из двух рассматриваемых факторов риска

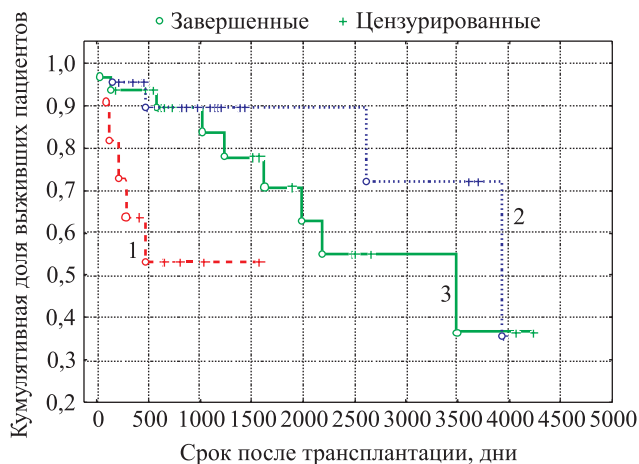


Рис. 3. Кумулятивная доля выживших пациентов в группах с высоким уровнем sCD40L и наличием цитомегаловирусной инфекции (1); низкими уровнями sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции (2); с одним из рассматриваемых факторов риска (3)

(с наличием обоих факторов – 482 дня, с наличием одного из двух факторов риска – 3410 дней).

Наличие самой по себе цитомегаловирусной инфекции, без учета других факторов риска, у реципиентов сердца не оказывало влияния на отдаленную выживаемость (рис. 4).

В качестве клинического примера приводим данные из истории болезни пациента Ш., 51 год. Ортотопическая трансплантация сердца выполнена 1.02.2006 г. Базовая иммуносупрессия включала циклоспорин А, микофенолата мофетил и метилпреднизолон. На 34-е сут после операции у больного выявлена цитомегаловирусная инфекция. Уровень sCD40L в послеоперационном периоде был высоким (3,73 нг/мл). Также следует отметить, что уровень sCD40L до операции превышал медиану

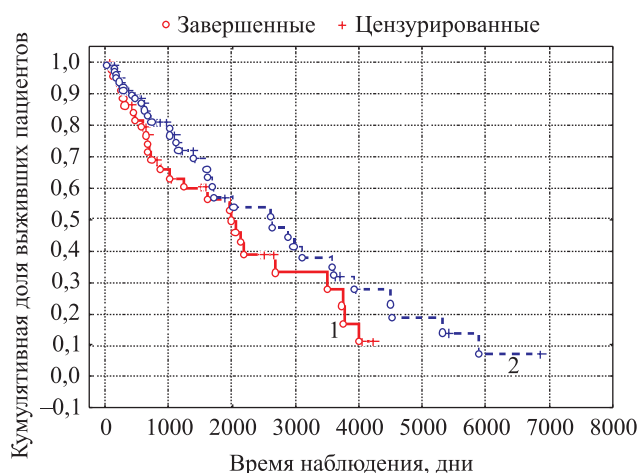


Рис. 4. Кумулятивная доля выживших пациентов в группах с наличием цитомегаловирусной инфекции (1) и без таковой (2)

распределения (3,20 нг/мл). Послеоперационный период протекал со следующими осложнениями: стероидный диабет; острое клеточное отторжение трансплантата степени 2R. Проводилась пульсгормональная терапия: 750 мг метилпреднизолона в течение 3 дней, при следующей биопсии криз не купирован, проведена повторная пульсгормональная терапия в тех же дозах, при повторной биопсии морфологических признаков острого клеточного отторжения выявлено не было, криз купирован. На 60-е сут после ТС у больного прогрессирует сердечная недостаточность. По данным эндомикардиальной биопсии выявлены морфологические признаки острого клеточного отторжения легкой степени (1R), иммуногистохимические признаки антителообусловленного отторжения (AMR-1). По данным коронарографии стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Последующая терапия включала инотропную поддержку допамин, глюкокортикоиды, сеансы плазмафереза.

В приведенном клиническом примере продемонстрирован случай развития тяжелого клеточного, а затем антителообусловленного отторжения в ранние сроки у пациента с высокими пред- и послеоперационными уровнями sCD40L в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией.

Сочетание цитомегаловирусной инфекции с высоким уровнем sCD40L является фактором, связанным с риском тяжелых сердечно-сосудистых осложнений посттрансплантационного периода, включающих острое клеточное и гуморальное отторжение, ограничивающих раннюю и отдаленную выживаемость. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность использования указанных факторов как предикторов тяжелых послеоперационных осложнений. Оценка уровней sCD40L и выявление цитомегаловирусной инфекции в послеоперационном периоде, особенно в случае сочетания обоих факторов у реципиентов, может быть полезной для прогнозирования развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений послеоперационного периода.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие заключения.

- У реципиентов сердца с высоким уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и наличием цитомегаловирусной инфекции чаще развиваются эпизоды острого клеточного отторжения. Риск развития острого клеточного отторжения выше, чем у пациентов при отсутствии обоих или при наличии одного из перечисленных факторов риска.
- У реципиентов с низким уровнем sCD40L и без цитомегаловирусной инфекции выживаемость существенно выше, чем у реципиентов с наличием одного или обоих изучаемых факторов риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 23–34.
2. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Повышение уровней антител к кардиолипину у инфицированных вирусами реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. № 4. С. 5–10.
3. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005. 240 с.
4. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции // Вестник РАМН. 2006. № 11. С. 8–14.
5. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение растворимого лиганда CD40 у реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 40–45.
6. Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В. и др. Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40L у реципиентов сердца, получающих циклоsporин А и такролимус // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. № 2. С. 25–32.
7. Fouad H.H., Al-Dera H. Levels of sCD40 ligand in chronic and acute coronary syndromes and its relation to angiographic extent of coronary arterial narrowing // Angiology. 2010. Vol. 61 (6). P. 567–573.
8. Fateh-Moghadam S., Rainer W., Gundula J. et al. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy // Transplantation. 2003. Vol. 76. P. 1470–1474.
9. Hussain T., Burch M., Fenton M.J. et al. Positive pre-transplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 1798–1805.
10. Orlova O.V., Shevchenko O.P., Kazakov E.N. et al. Plasma levels of soluble CD40 ligand in heart transplant recipients. 14th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Paris, France. 30.08–02.09. 2009. P. 158.
11. Petrakopoulou P., Kubrich M., Pehlivanli S. et al. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function // Circulation. 2004. Vol. 110 (suppl II). P. 207–212.
12. Valantine H. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4 (2). P. 169–177.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

*Барбухатти К.О.², Космачева Е.Д.¹, Кижватова Н.В.², Гордеева Е.В.²,
Александрова Е.Д.¹, Круберг Л.К.¹, Позднякова О.А.¹, Рафф С.А.², Якуба И.И.²,
Порханов В.А.¹*

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», г. Краснодар

² ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, г. Краснодар

Представлены результаты ортотопических трансплантаций сердца (ТС), выполненных в Краевой клинической больнице № 1 г. Краснодара 67 пациентам, страдающим терминальной ХСН по результатам 2-летнего проспективного наблюдения. Выживаемость составила 89,1% (59 человек). Причинами смерти были гнойно-септические осложнения, ТЭЛА, острый панкреонекроз, криз отторжения трансплантата, развившийся при нарушении режима иммуносупрессивной терапии, нарушения ритма сердца. Наиболее частыми осложнениями были пневмонии (19%), реакция отторжения трансплантата (10%), стероидный сахарный диабет (10%). Через 1 год после ТС ХСН II ФК диагностирована у 29 (43%), I ФК – у 30 (44%) больных. ОТС является эффективным методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Возможно проведение оперативного лечения и дальнейшее ведение пациентов в условиях многопрофильного регионального медицинского стационара.

Ключевые слова: трансплантация сердца, послеоперационный период, осложнения трансплантации сердца.

FIRST EXPERIENCE WITH HEART TRANSPLANTATION IN KRASNODAR REGION

*Barbukhatti K.O.², Kosmacheva E.D.¹, Kizhvatova N.V.², Gordeeva E.V.², Aleksandrova E.D.¹,
Kruberg L.K.¹, Pozdnyakova O.A.¹, Raff C.A.², Yakuba I.I.², Porkhanov V.A.¹*

¹ Professor S.V. Ochapovskiy clinical regional hospital No. 1, Krasnodar

² Kuban state medical university, Krasnodar

The article presents the 2-year results of prospective study, which included 67 heart transplantations for end-stage heart failure, performed in Krasnodar, in Clinical regional hospital No 1. Survival rate was 89,1% (59 patients). Causes of death were septic complications, thromboembolia of the pulmonary artery, severe pancreatonecrosis, and transplant rejection due to non-compliance with immunosuppression therapy, heart rhythm disturbances. The most common complications were pneumonia (19%), heart graft rejection (10%), steroid-induced diabetes (10%). In a year after heart transplantation chronic heart failure, II stage, was diagnosed in 29 patients (43%), I stage – in 30 (44%) patients. Monitoring and therapy are carried out by cardiologists domiciliary and by specialists of polyclinic of Krasnodar clinical hospital. Orthotopic heart transplantation is an effective treatment for end – stage heart failure. It is possible to provide surgical treatment and further management of patients in multisectoral regional medical hospital.

Key words: heart transplantation, postoperative period, complications of heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость и смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью остается серьезной проблемой современной медицины.

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) является единственным радикальным хирургическим методом лечения больных в терминальной стадии сердечной недостаточности.

Статья поступила в редакцию 23.05.12 г.

Контакты: Гордеева Елена Викторовна, к. м. н., ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского.

Тел. +7-928-283-82-06, e-mail: duet76@mail.ru

За последние два десятилетия трансплантология во всем мире сделала стремительный рывок вперед – увеличился и улучшился набор иммунодепрессантов, позволяющих предотвратить процессы отторжения инородного органа организмом больного, отшлифовывались хирургические техники изъятия и пересадок, усовершенствовались методы консервации трансплантатов. С момента первой успешной трансплантации сердца в нашей стране, выполненной В.И. Шумаковым, растет количество операций и трансплантологических центров в России. Так, в 2006 г. в двух центрах было выполнено 11 трансплантаций сердца, а в 2009 г. ОТС выполнялась в 5 центрах, было проведено 46 операций, в 2010 – в 7 центрах проведено 97 операций [1]. В Центре грудной хирургии Краевой клинической больницы № 1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара с марта 2010-го по май 2011 года было выполнено 76 ОТС.

Цель работы: оценить результаты ОТС за время работы трансплантологического центра Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезни 67 пациентов с терминальной сердечной недостаточностью (СН), которым с марта 2010-го по февраль 2012 г. в Центре грудной хирургии Краевой клинической больницы № 1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара (ККБ) была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Дилатационной кардиомиопатией страдали 32 (47,7%) пациента, у 32 (47,7%) тяжелая сердечная недостаточность была связана с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), у 1 пациента СН была обусловлена ИКМП в сочетании с инфекционным эндокардитом, 1 пациентка страдала неклассифицируемой кардиомиопатией с элементами некомпактного миокарда и гипертрофической кардиомиопатии, 1 – хронической ревматической болезнью сердца с поражением митрального, аортального и трикуспидального клапанов с формированием тяжелой недостаточности клапанов и дилатацией полостей сердца.

Среди реципиентов было 54 мужчины и 13 женщин в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст 49 ± 10 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При постановке в лист наблюдения выполнялось полное клинично-инструментальное исследование, оценка тяжести сердечной недостаточности. При анализе жалоб пациентов установлено, что все пациенты предъявляли жалобы на одышку в покое

или при минимальной физической нагрузке, на кашель – 30 человек, боли в грудной клетке – 35, отеки нижних конечностей – 42, учащенное сердцебиение или перебои в работе сердца – 43, у трех пациентов были зафиксированы эпизоды потери сознания. Инфаркт миокарда перенесли 24 человека, ОНМК – 9 пациентов. Ранее 5 пациентам в связи с гемодинамически значимым поражением коронарного русла были выполнены чрескожные коронарные вмешательства, 5 – операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), АКШ в сочетании с пластикой левого желудочка по Дору – 1 пациенту. Пациенту, страдавшему инфекционным эндокардитом митрального клапана с формированием недостаточности митрального клапана, осложненным Q-позитивным передним распространенным инфарктом миокарда левого желудочка, через 3 месяца после ИМ по жизненным показаниям выполнена операция санации левых камер сердца, пластика митрального клапана, тромбэктомия из левого желудочка, эндовентрикулопластика левого желудочка по Дору, обход левого желудочка по схеме «восходящая аорта – левое предсердие».

Шести пациентам ранее было проведено хирургическое лечение по поводу нарушения ритма и проводимости: двум – радиочастотная абляция, электрокардиостимулятор установлен 1 больному, кардиовертер-дефибриллятор – 2; ресинхронизирующая терапия проведена 1 пациентке.

Длительность заболевания к моменту операции составляла от 4 мес. до 30 лет, при этом менее полугода от момента появления симптомов заболевания прошло у 5 человек, от 6 до 12 мес. – у 11 человек, более 1 года болел 51 пациент.

При проведении объективного обследования цианоз кожи и слизистых определялся у 19 человек, застойные хрипы в легких – у 30, гепатомегалия – у 24, отеки нижних конечностей – у 22 пациентов. Среднее систолическое АД 112 ± 16 мм рт. ст., диастолическое 73 ± 10 мм рт. ст., при этом склонность к гипотонии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст., диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.) и тахикардии – у 30 человек (85 ± 14 уд. в мин). Проводился тест с 6-минутной ходьбой, по результатам которого III ФК сердечной недостаточности (от 150 до 300 м) и IV ФК (менее 150 м) были выявлены у 42 и 16 пациентов соответственно. Ввиду тяжести состояния девяти больным исследование не проводилось. Одному пациенту в связи с крайне тяжелой сердечной недостаточностью, резистентной к терапии, проводилось вспомогательное кровообращение – обход левого желудочка по схеме «восходящая аорта – левое предсердие», экстракорпоральная оксигенация – 1 больному.

Лабораторные показатели представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований при поступлении

Показатель	Результат, М ± s
Гемоглобин, г/л	144,0 ± 15
Эритроциты, ×10 ¹²	4,93 ± 0,6
Лейкоциты, ×10 ⁹ /мл	8,08 ± 2,11
Тромбоциты, ×10 ⁹ /мл	232,78 ± 62,45
Холестерин общий, ммоль/л	4,69 ± 1,34
Креатинин, ммоль/л	106,58 ± 21,97
Мочевина, ммоль/л	8,27 ± 2,67
Глюкоза, ммоль/л	5,94 ± 1,96
АЛТ, ед./л	74,46 ± 13,04
АСТ, ед./л	79,09 ± 13,4
Билирубин общий, мкмоль/л	23,70 ± 13,04
Мочевая кислота, ммоль/л	552,78 ± 233,38
Общий белок, г/л	71,75 ± 8,11
Натрий, ммоль/л	140,06 ± 4,13
Калий, ммоль/л	4,42 ± 0,7
Хлориды, ммоль/л	102,33 ± 3,4
Группа крови	
I (0)	24 (36%)
II (A)	26 (39%)
III (B)	9 (13%)
IV (AB)	8 (12%)
Резус+	52 (77%)
Резус–	15 (23%)

Повышение уровня АСТ более чем в 2 раза отмечено у 5 пациентов, АЛТ – у 4, общего билирубина более 34 ммоль/л – у 11, что является дополнительными факторами неблагоприятного прогноза, согласно шкале, предложенной исследователями Мичиганского университета [7].

При проведении электрокардиографии синусовый ритм зарегистрирован у 51 (76%) пациентов, фибрилляция предсердий – у 15 (22,4%), у 1 (1,6%) пациента зарегистрирован ритм электрокардиостимулятора. У 12 пациентов обнаружена полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 4 – блокада правой ножки. У 28 больных выявлены признаки рубцовых изменений миокарда. Проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ: у 21 больного зарегистрирована фибрилляция предсердий, у 35 – желудочковая экстрасистолия IV градации по Lown-Wolf, у 19 – пароксизмы желудочковой тахикардии, у 5 – блокады ножек системы Гиса–Пуркинье.

Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца и систолическую дисфункцию. Данные эхокардиографии представлены в табл. 2.

По результатам коронароангиографии выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий у 21 (31%) пациента, у 12 из них – трехсосудистое поражение, у 9 – поражение 2 сосудистых бассейнов.

Таблица 2

Показатели эхокардиографии до операции

Показатель	Результат, М ± s
КДР, мм	70 ± 9
КДО, мм ³	260 ± 72
Фракция изгнания, % (по Simpson)	19 ± 5
Левое предсердие, мм	48 ± 5
Правый желудочек, мм	32 ± 7
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	53 ± 13
Регургитация на митральном клапане	
2 (++)	21
3 (+++)	46

Таблица 3

Результаты зондирования правых отделов сердца с определением давления заклинивания в легочной артерии

Показатель	Значение, М ± s
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,2 ± 13,76
Давление заклинивания в легочной артерии, мм рт. ст.	28,67 ± 10,31
Транспульмональный градиент, мм рт. ст.	10,36 ± 5,88
Сердечный индекс (л/мин/м ²)	2,12 ± 0,6
Легочно-сосудистое сопротивление, дин·сек/см ⁻⁵ ед. Вуда	237,97 ± 171,46 3,28 ± 2,03

Для выбора тактики лечения пациентам проводилось зондирование полостей сердца катетером Свана–Ганса. У всех больных определялась умеренная легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии 31,2 ± 13,76, легочно-сосудистое сопротивление 3,28 ± 2,03 ед. Вуда), которая позволяла провести оперативное лечение (табл. 3).

Показанием для выполнения ТС являлась терминальная стадия застойной сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии (ХСН III ФК, с частыми декомпенсациями, требующими повторных госпитализаций, рецидивами левожелудочковой недостаточности у 42 пациентов, IV ФК – у 25). Состояние пациентов оценивалось в соответствии со шкалой INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) [7], 1-му уровню шкалы соответствовало состояние 2 пациентов, 2-му уровню – 4 пациентов, 3 пациента находились в стабильном состоянии, зависимо от парентерального применения препаратов с положительным инотропным действием (3-й уровень шкалы INTERMACS), 4-му уровню соответствовало состояние 58 больных. В период ожидания ТС проводилась терапия сердечной недостаточности: все пациенты получали петлевые и тиазидные диуретики, верошпирон, 56 пациентов – ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 3 пациента, бета-адреноблокаторы – 38, дигоксин – 29 человек. По показаниям назначалась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия: аспирин был назначен 40 больным, варфарин – 21. Нитраты получали 18, кордарон – 27 больных. 9 пациентов нуждались в инотропной поддержке.

Кандидатам для трансплантации сердца проводилось расширенное клинико-инструментальное исследование, были исключены активные инфекционные заболевания, онкологическая, декомпенсированная сопутствующая соматическая патология, все пациенты консультировались психиатром, оценивалась приверженность пациентов к терапии.

Трансплантация сердца выполнялась по би-кавальной методике. Индукция иммуносупрессии включала метилпреднизолон и базиликсимаб (симулект). После ТС пациенты получали комбинированную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую мофетила микофенолат (Селлсепт) или микофенолат натрия (Майфортик), такролимус (Програф) или циклоспорин (Сандимун-неорал), метилпреднизолон. Контроль иммуносупрессивной терапии осуществлялся с учетом целевых показателей концентрации Прографа (10–15 нг/мл), изменения уровня в периферической крови лейкоцитов, тромбоцитов, величины гломерулярной фильтрации, данных эндомикардиальной биопсии, клиники. Степень острого клеточного и острого гуморального (сосудистого) отторжения определяли при гистологическом и иммуноморфологическом исследовании биоптатов миокарда правого желудочка. Острое клеточное отторжение подразделяли в соответствии со стандартизированной морфологической классификацией ISHLT 1990 г. [Billingham M.E et al., 1990].

В отделении реанимации пациенты находились $6,5 \pm 1,2$ сут, после чего переводились в кардиологическое отделение. Продолжительность стационарного лечения составила от 31 до 77 сут.

За время наблюдения умерли 8 реципиентов (11,94%), 5 из которых – в течение первого месяца после операции (причинами смерти были у 3 человек гнойно-септические осложнения, у одного – ТЭЛА, у одного пациента острый панкреонекроз). В отдаленные сроки умерли три пациента: у одного при самостоятельном нарушении режима иммуносупрессивной терапии развился криз отторжения трансплантата, у одного причиной смерти были нарушения ритма сердца, одна пациентка умерла дома на фоне отказа от терапии.

Выживаемость соответствовала результатам регистра The international society for heart & lung transplantation (74,9–86,8%) [10]. Среди причин смерти доминировали инфекционно-септические осложнения (рис. 1).

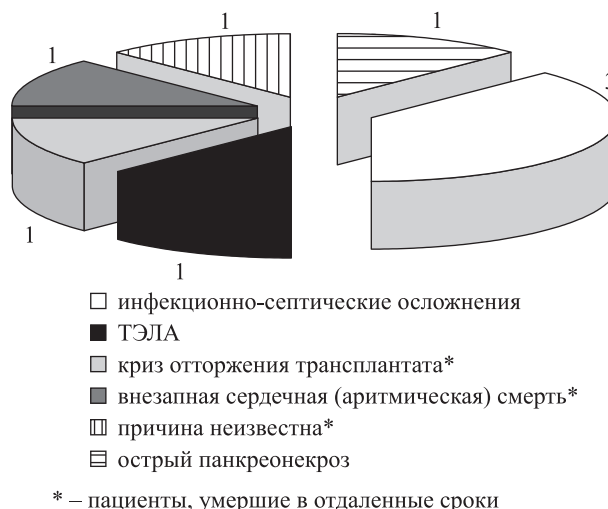


Рис. 1. Причины смерти пациентов, перенесших ОТС

В течение раннего послеоперационного периода в структуре осложнений доминировали пневмонии (13 человек, или 19%), что подтверждает полученные ранее данные о высоком риске инфекционных осложнений в период до 1 года после ТС [3], в течение последующих трех месяцев после ТС частота развития пневмонии также оставалась высокой – 16 человек (25,8%), при этом у 7 (43%) пациентов при проведении бронхиального лаважа, трансбронхиальной биопсии был выделен *Pneumocystis carinii*. Проводилась комбинированная этиотропная терапия, включающая наряду с антибактериальными препаратами триметоприм/сульфаметоксазол. В последующем частота инфекционных заболеваний снижалась – с 4-го по 12-й мес. заболели 5 пациентов (7%), на втором году наблюдения случаев пневмонии не было.

Реакция отторжения является серьезным фактором смертности пациентов, перенесших ОТС. По данным литературы, 40% взрослых пациентов с пересаженным сердцем имеют один или более эпизодов острого клеточного отторжения в 1 мес. после ТС, в течение первых 6 мес. соответственно 60% пациентов переносит один или более эпизодов острого отторжения [3]. У 7 (10,4%) пациентов нашего центра развилась реакция отторжения (5 – гуморального и 2 – клеточного), потребовавшая пульс-терапии кортикостероидами и процедуры плазмофильтрации. У одного пациента на 2-е сут после ТС развилось подострое отторжение, что потребовало пульс-терапии метипредом, однако через 3 мес. наблюдения отторжение рецидивировало и было купировано после проведения 3 процедур плазмофильтрации. Криз отторжения трансплантата, развившийся при нарушении режима иммуносупрессивной терапии, явился причиной развития острой сердечной недостаточности и гибели больного через 3 мес. после операции.

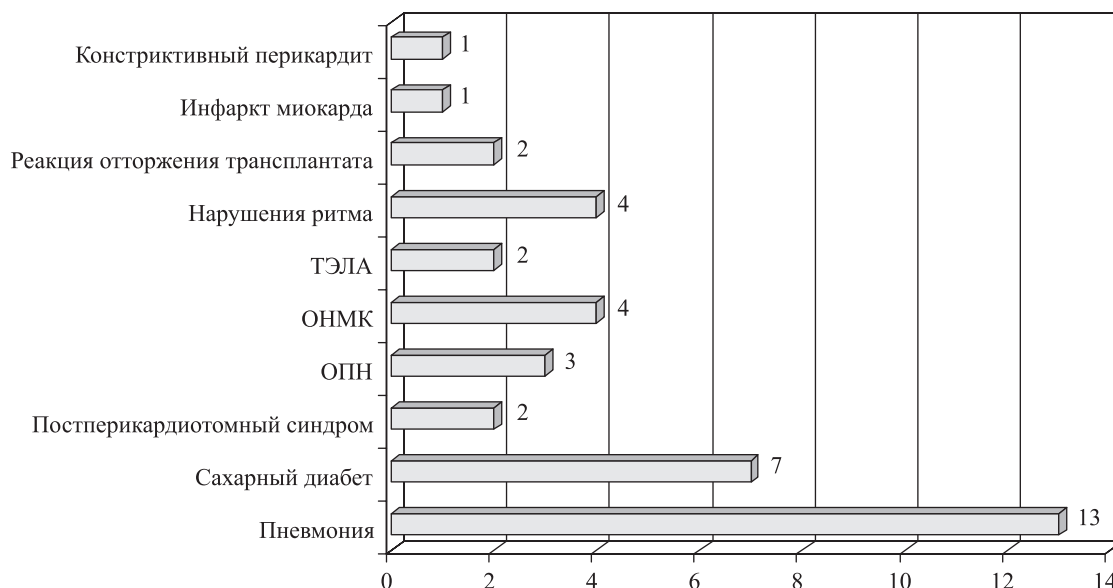


Рис. 2. Частота развития осложнений в течение 1 мес. после оперативного лечения

Частым осложнением был стероидный сахарный диабет (10%).

Другие осложнения течения ближайшего послеоперационного периода представлены на рис. 2.

Через 12 мес. 26 пациентам была выполнена коронароангиография, по результатам которой у 3 (11%) обнаружена болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

После выписки из стационара было продолжено наблюдение пациентов кардиологом по месту жительства и специалистами клинической больницы, пациенты регулярно госпитализируются в кардиологическое отделение для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии и клиническо-инструментального обследования с целью раннего выявления возможных осложнений и их лечения. Через 1 год после операции проводилась оценка степени тяжести ХСН при помощи теста с 6-минутной ходьбой и установлено, что I ФК соответствовало состояние 30 человек (44%) (467 ± 42 м), а II – 29 (43%) больных (370 ± 37 м).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ортотопическая трансплантация сердца – эффективный метод лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Для уточнения показаний к ОТС в дальнейшем планируется проведение спирометрии, что позволит оптимизировать сроки проведения ТС. Оперативное лечение и дальнейшее ведение пациентов возможно в условиях крупного многопрофильного стационара. Полученные ближайшие результаты соответствуют данным The international society for hert & lung trans-

plantation. Необходимо продолжить дальнейшее наблюдение за реципиентами, изучение промежуточных и отдаленных результатов трансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. Т. XII. № 3. С. 6–16.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение I (по данным регистра Российского трансплантологического общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 3. С. 8–17.
3. Трансплантология / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006.
4. Хубутия М.Ш., Гиляревский С.Р., Соколов В.В. и др. Современные подходы к отбору больных для трансплантации сердца // Трансплантология. 2010. № 3–4. С. 50–63.
5. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. 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. J. Heart. Fail. 2008. Vol. 10. P. 933–989.
6. Matthews J.C., Koelling T.M., Pagani F.D. et al. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left

- ventricular assist device candidates // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. 2163–2172.
7. *Stevenson L.W., Pagani F.D., Young J.B. et al.* Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). 2007. Vol. 2 (28). <http://www.intermacs.org/membership.aspx> INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture // *J. Heart Lung Transplant.* 2009. Vol. 28. P. 535–541.
 8. *Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report – 2007 // *J. Heart Lung Transplant.* 2007. Vol. 26. P. 769–781.
 9. **The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients** // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2010. Vol. 29. № 8. P. 916–956.
 10. The international society for hert & lung transplantation. <http://www.ishlt.org>.

РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКАЯ ДОНОРСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ: ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ 10 ОПЕРАЦИЙ

Перлин Д.В.^{1, 2}, Александров И.В.^{1, 2}, Николаев А.Ю.¹

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский

² Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии, г. Волгоград

В статье приведено подробное описание собственной модификации методики ретроперитонеоскопической донорской нефрэктомии. Представлен анализ результатов выполнения первых 10 таких операций. Четыре вмешательства выполнены слева, шесть – справа. Ни в одном случае не потребовалась конверсия к открытой или хэнд-ассистированной операции. Все органы были успешно трансплантированы. Не было отмечено интра- или послеоперационных хирургических осложнений у доноров и реципиентов. Ретроперитонеоскопическая донорская нефрэктомия является воспроизводимым и безопасным методом. Операция имеет три основных преимущества: отсутствие контакта с органами брюшной полости, наиболее простой доступ к почечным артериям, отсутствие системного повышения внутрибрюшинного давления.

Ключевые слова: ретроперитонеоскопия, донорская нефрэктомия, лапароскопия.

RETROPERITONEOSCOPIC DONOR NEPHRECTOMY: EXPERIENCE WITH TEN OPERATIONS

Perlin D.V.^{1, 2}, Aleksandrov I.V.^{1, 2}, Nikolaev A.Y.¹

¹ Volgograd Regional Uronephrological Center, Voljsky

² Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd

We modified the method of retroperitoneoscopic live donor nephrectomy and evaluated results of first 10 procedures. We performed four left- and six right-sided donor nephrectomy. There were no conversions to open or hand-assisted surgery. All organs have been successfully transplanted. Retroperitoneoscopic live donor nephrectomy is safe and feasible. The method has three main advantages over conventional laparoscopic nephrectomy: the absence of contact with bowel, spleen, liver and other intra-abdominal structures, more comfortable access to the renal artery, absence of intraperitoneal pressure elevation.

Key words: retroperitoneoscopic donor nephrectomy, laparoscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Отдаленные результаты трансплантации почки от живых родственных доноров существенно превосходят результаты пересадки трупных органов. Основными преимуществами подобных операций являются гораздо меньшая продолжительность консервации, как правило, лучшая гистосовместимость реципиента и донора, исчерпывающее обследование донора, отсутствие преморбидных повреждений органов. Кроме того, родственная трансплантация позволяет значительно сократить время ожидания для реципиента, и соответственно, уменьшить влияние

негативных побочных явлений длительной заместительной терапии. Все эти преимущества достигаются благодаря добровольному пожертвованию органа живым донором. Поэтому основными условиями выполнения донорской нефрэктомии должны быть минимальное влияние на общее состояние здоровья и образ жизни донора и безопасность в отношении возможности осложнений. Внедрение с середины девяностых лапароскопической нефрэктомии позволило значительно увеличить число подобных операций за счет гораздо большей привлекательности для доноров вследствие меньшего

Статья поступила в редакцию 23.05.12 г.

Контакты: Перлин Дмитрий Владиславович, д. м. н., главный врач Волгоградского областного уронефрологического центра.
Тел. 8 (8443) 27-44-77, e-mail: dyperlin@mail.ru

косметического дефекта и быстрого практически полного восстановления физической активности [1, 19]. Однако лапароскопическая трансперитонеальная операция содержит потенциально больший риск повреждения органов брюшной полости по сравнению с традиционной открытой, выполняемой внебрюшинно. Кроме того, высокий уровень внутрибрюшного давления сопровождается определенным риском развития интраоперационных сердечно-сосудистых и послеоперационных легочных осложнений. Оптимальным решением может быть ретроперитонеоскопическая нефрэктомия, сочетающая в себе косметические преимущества эндоскопических вмешательств и операций, выполняемых внебрюшинным доступом. В этой статье мы приводим методику и результаты применения в нашей клинике десяти первых ретроперитонеоскопических донорских нефрэктомий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2010 г. по январь 2012 г. в нашей клинике было выполнено 10 ретроперитонеоскопических донорских нефрэктомий с последующей трансплантацией почки родственному реципиенту. Четыре нефрэктомии были выполнены слева, шесть – справа.

Показаниями к изъятию органа справа были относительно меньшая функция правой почки по данным радиоизотопного исследования, наличие кисты, умеренная каликоэктазия. Трём донорам ранее производились открытые оперативные вмешательства на органах брюшной полости. Доноры были обследованы по стандартному протоколу, включающему определение клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина, радиоизотопную стинциграфию, рентгенокомпьютерную томографию. Подробные сведения о донорах и реципиентах представлены в табл. 1 и 2.

Предоперационная подготовка доноров включала стандартную очистительную клизму накануне и не требовала назначения фортранса (в отличие от подготовки к лапароскопической операции). На операционном столе пациента располагали на боку в позиции переразгибания в поясничном отделе, под углом 90 градусов. После обработки операционного поля выполняли доступ в забрюшинное пространство через разрез 1–1,5 см по задне-подмышечной линии ниже 12-го ребра на 1 см. Важным ориентиром является пальпация внутренней поверхности 12-го ребра. Рабочее пространство формировали с помощью самодельного баллона, собранного из катетера Фолея и пальца хирургической латексной перчатки. При помощи шприца Жане в баллон нагнетали 600–800 мл воздуха для отслойки фасции Герота от поясничной мышцы и гемостаза. После

Таблица 1

Характеристика доноров

	Левосторонняя нефрэктомия	Правосторонняя нефрэктомия
Количество пациентов	4	6
Возраст (лет)	43 (31–61)	41 (19–57)
Индекс массы тела (кг/м ²)	26 (21–32)	26 (24–31)
Пол (М/Ж)	1/3	2/4
Продолжительность операции (мин)	186 (175–195)	200 (175–220)
Продолжительность первичной тепловой ишемии (мин)	3,9 (2,8–5)	3,9 (3–5,2)
Объем кровопотери (мл)	137 (50–300)	171 (80–280)

Таблица 2

Характеристика реципиентов

Количество пациентов	10
Возраст (лет)	32 (17–52)
Пол (М/Ж)	6/4
Вид заместительной терапии	
Гемодиализ (чел.)	5
Перитонеальный диализ (чел.)	3
Додиализная трансплантация (чел.)	2

5–7-минутной экспозиции под контролем пальца устанавливали 10-мм порт по средне-подмышечной линии, на 1,5–2 см выше гребня подвздошной кости, и 10-мм порт в области формирования первичного доступа. Затем уже после формирования карбоксиретроперитонеума (16–18 мм рт. ст.) под контролем камеры устанавливали 12-мм порт по передне-подмышечной линии, на 3–4 см выше гребня подвздошной кости, 5-мм порт несколько медиальнее на уровне пупка – для тракции брюшины и почки. В первую очередь визуализировали поясничную мышцу, при необходимости тупо отодвигая фасцию Герота (рис. 1). Продвигаясь в медиальном направлении вдоль поясничной мышцы, при выполнении правосторонней нефрэктомии выделяли боковую поверхность нижней полой вены (НПВ). Как правило, несколько выше ее определяются мочеточник и гонадная вена (рис. 2). Гонадную вену прослеживали до НПВ и вблизи нее пересекали с помощью аппарата комплексной биполярной коагуляции (LigaSure). Тупо (кончиком отсоса) и остро (крючком) раздвигая ткани и двигаясь вдоль НПВ в сторону ворот почки, выделяли сначала почечную артерию, а затем почечную вену.

При выполнении левосторонней нефрэктомии доступ осуществляли к боковой поверхности аорты, затем визуализировали и выделяли почечную артерию. Слегка отодвигая артерию в каудальном направлении, визуализировали почечную вену

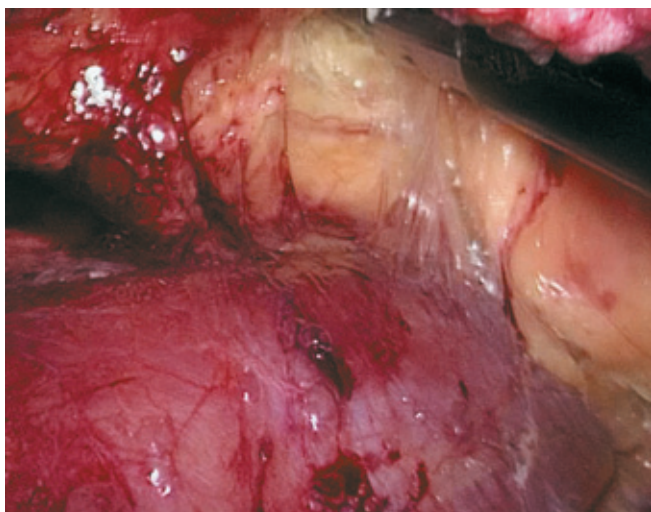


Рис. 1. Визуализация поясничной мышцы

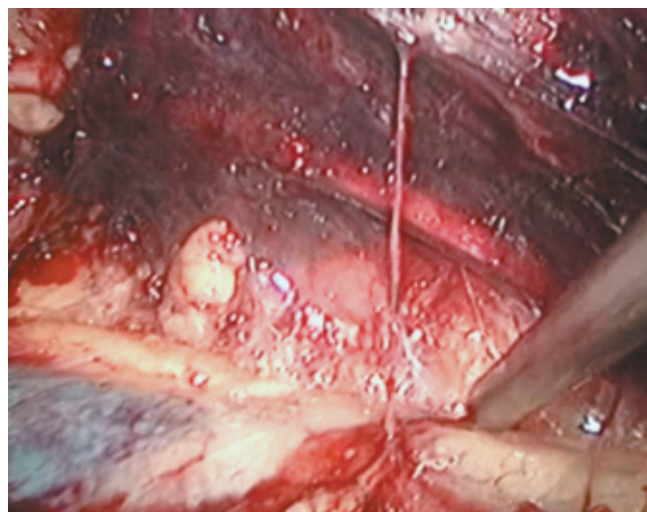


Рис. 2. Боковая поверхность нижней полой вены и мочеточник

(рис. 3). Для выделения последней последовательно с помощью аппарата комплексной биполярной коагуляции (LigaSure) пересекали поясничную, гонадную и надпочечниковую вены (рис. 4). После выделения сосудов последовательно освобождали из окружающей жировой клетчатки заднюю поверхность почки, верхний полюс, отделяя его от надпочечника с помощью ультразвукового диссектора, переднюю поверхность. В последнюю очередь выделяли нижний полюс и мочеточник в комплексе с окружающей клетчаткой и гонадной веной. После пересечения дистального конца гонадной вены и мочеточника также с помощью LigaSure «опрокидывали» почку кзади, убеждались, что она полностью выделена и фиксирована только сосудами.

С целью улучшения косметического эффекта мы не извлекали орган через разрез, соединяющий два порта в поясничной области. С этой целью мы от-

слаивали париетальную брюшину в каудальном направлении почти до лона и в медиальном направлении за срединную линию. После этого делали поперечный разрез (6–7 см) кожи, подкожной клетчатки, переднего листка влагалища прямой мышцы живота, тупо раздвигали в стороны прямую мышцу. Затем через разрез 1,5 см внутренней фасции живота проводили в забрюшинное пространство пластиковый мешок для экстракции (EndoCatch) и подводили его к почке, частично захватывая ее. Почечную артерию пересекали после наложения на проксимальный конец двух пластиковых клипс с замковым механизмом HaemoLock (рис. 5), почечную вену прошивали с пересечением модифицированным сшивающим эндоскопическим аппаратом (рис. 6). Мешок с органом закрывали и удаляли через описанный выше разрез, рассекая непосредственно над ним листок внутрибрюшинной фасции.

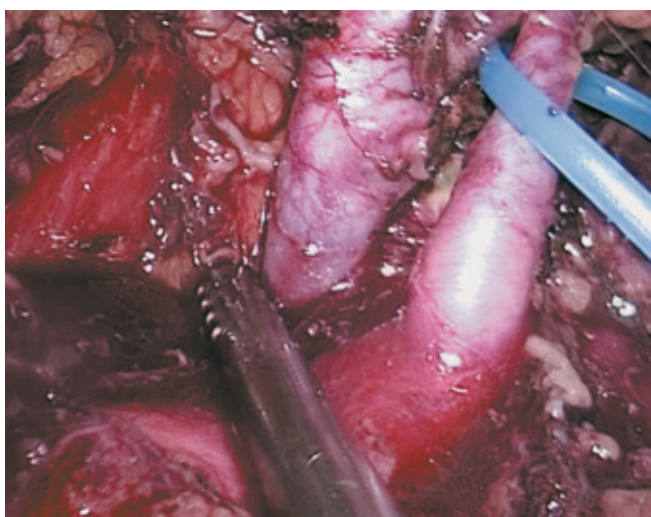


Рис. 3. Левая почечная артерия и вена

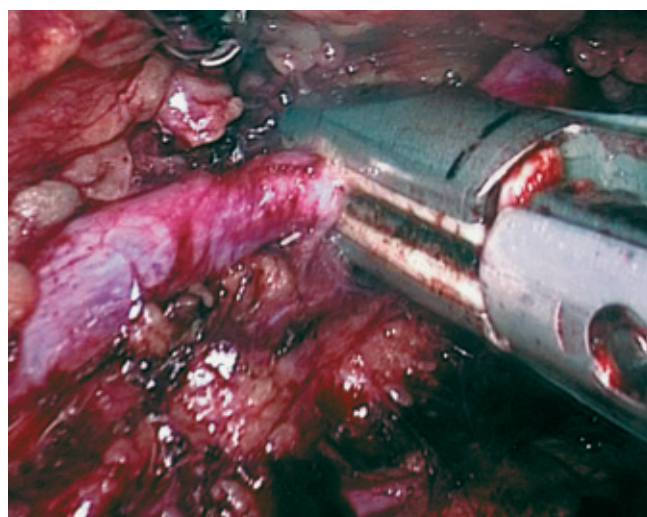


Рис. 4. Пересечение гонадной вены

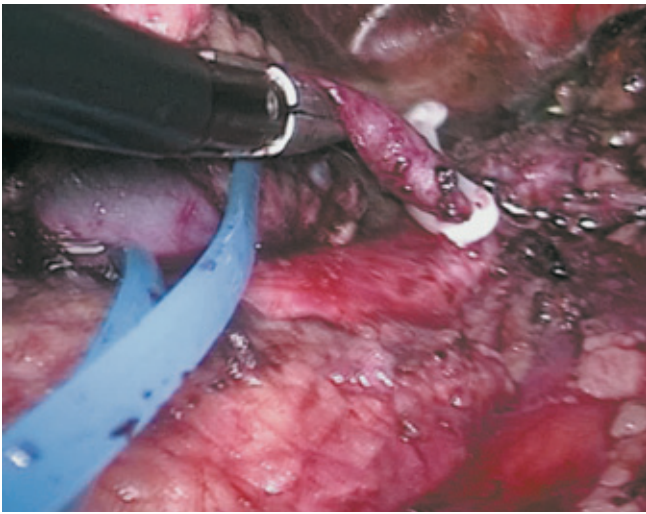


Рис. 5. Лигирование почечной артерии при помощи клипсы Hemolock

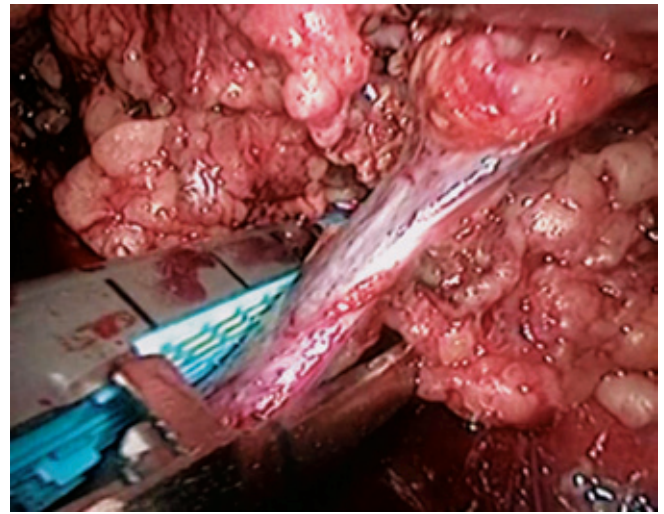


Рис. 6. Лигирование почечной вены при помощи эндоскопического сшивающего аппарата

После послойного ушивания раны и ревизии дренаж помещали через латеральный порт. Все кожные разрезы от портов ушивали (рис. 7).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с декабря 2010 г. по январь 2012 г. в нашей клинике было выполнено 10 ретроперитонеоскопических донорских нефрэктомий с после-

дующей трансплантацией почки родственному реципиенту. Четыре нефрэктомии были выполнены слева, шесть – справа. У 8 доноров была 1 почечная артерия, у двух – 2 артерии. Ни в одном случае не потребовалось перехода к открытой или хэнд-ассистированной операции. Средняя продолжительность левосторонней нефрэктомии составила 186 мин (175–195 мин), при правосторонней нефрэктомии 200 мин (175–220 мин) тепловая ишемия составила 3,9 мин в обеих группах. У доноров не было отмечено интра- или послеоперационных осложнений. В обоих случаях, где были 2 почечные артерии, последние были анастомозированы между собой *ex vivo*. Ни разу не возникла необходимость в реконструкции почечной вены. У всех реципиентов наблюдалась первичная функция трансплантата, хирургических осложнений отмечено не было. Креатинин плазмы на момент выписки составил 145 ± 39 мкмоль/л.



Рис. 7. Шов на передней брюшной стенке после извлечения почки

ОБСУЖДЕНИЕ

Уникальность донорской нефрэктомии состоит в том, что эта операция выполняется не больному для его лечения, а совершенно здоровому человеку. В связи с этим совершенно необходимо соблюдение двух основных условий: минимизация влияния на здоровье донора и максимальная выгода для оказания помощи реципиенту. Соответственно, применяемая хирургическая техника должна быть направлена на снижение риска осложнений для донора без компромисса в отношении функции трансплантата. С момента выполнения в 1995 г. первой лапароскопической нефрэктомии критическое отношение к методу было связано в основном с более продолжительной тепловой ишемией по сравнению

с традиционными открытыми вмешательствами, что теоретически могло оказывать отрицательное воздействие на результаты трансплантации. В то же время большинство исследователей не обнаружили различий при использовании обоих методов как по функции почки в ближайшем послеоперационном периоде, так и в отношении отдаленной выживаемости трансплантата [8, 7, 12].

При этом достоверных различий в результатах трансплантаций, выполненных после лапароскопического и открытого изъятия почек не обнаружено при проведении как проспективных, так и ретроспективных исследований [2, 9, 16, 15].

При этом лапароскопическая донорская нефрэктомия сопровождается гораздо меньшими болями после операции и существенно меньшей продолжительностью госпитализации. El-Galley с соавторами [4] показали наиболее скорое возвращение к нормальной физической активности и к работе у доноров после лапароскопической нефрэктомии по сравнению с хэнд-ассистированными и открытыми операциями. Последние привлекательные для потенциальных доноров обстоятельства наряду с явными косметическими и функциональными преимуществами привели после внедрения лапароскопической нефрэктомии к значительному росту числа трансплантаций от живых доноров [6].

Частота осложнений, отмечавшихся более в период освоения лапароскопического метода, существенно снизилась по мере накопления опыта и в последние годы достоверно не отличается от уровня, отмечаемого при выполнении открытой нефрэктомии [5].

Тем не менее лапароскопические операции все еще сопровождаются определенным риском повреждения органов брюшной полости. При выполнении лапароскопической донорской нефрэктомии отмечены интраоперационные повреждения кишечника, печени, селезенки, диафрагмы, а также явления стойкого послеоперационного пареза кишечника [2, 3, 11].

При операциях справа иногда возникают трудности, обусловленные ранним делением почечной артерии и необходимостью ее выделения позади короткой почечной вены либо ее выделения и пересечения в аорто-кавальном промежутке. Кроме того, могут наблюдаться проблемы, прямо или косвенно связанные с карбоксиперитонеумом и давлением, оказываемым на нижнюю полую вену и диафрагму: интраоперационные гипотония, сердечно-сосудистые и дыхательные осложнения, а также пневмония и парез кишечника в послеоперационном периоде.

Возможным вариантом решения значительной части проблем, связанных с донорской нефрэктомией может быть ретроперитонеоскопический доступ к

почке. Такой подход сочетает в себе все достоинства видеоэндоскопических операций: малая травматичность, минимальный косметический и функциональный дефект, короткий период восстановления с преимуществами внебрюшинного доступа, который сводит к минимуму риск повреждения органов брюшной полости как при формировании рабочего пространства, так и во время выделения почки. Полость, формируемая путем карбоксиретроперитонеума носит достаточно ограниченный объем и не оказывает такого выраженного давления на диафрагму и нижнюю полую вену, как карбоксиперитонеум. Это позволяет существенно снизить риск развития интра- и послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Последнее подтверждается опытом, накопленным нами при проведении ретроперитонеоскопических вмешательств по поводу объемных образований почки. Преимущества метода особенно ощутимы при выполнении операций пожилым больным и пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступ оказывается методом выбора и у пациентов с ранее выполненными повторными операциями на брюшной полости.

Стоит отметить, что ретроперитонеоскопический подход для изъятия почки у живых доноров был впервые описан Yang et al. [17] еще в 1994 г. – за год до публикации Ratner и Kavoussi метода лапароскопической донорской нефрэктомии [10]. Однако лишь немногие центры обладают опытом выполнения ретроперитонеоскопической донорской нефрэктомии [13, 14, 18].

Наиболее часто встречающиеся аргументы против этого метода – бедность анатомических ориентиров и тесное рабочее пространство [2].

Тем не менее последовательная пошаговая диссекция тканей параллельно поверхности *m. psoas* после формирования карбоксиретроперитонеума позволяет даже у тучных пациентов достаточно быстро визуализировать нижнюю полую вену (справа), аорту (слева), почечную артерию и мочеточник. Более того, при ретроперитонеоскопии осуществляется доступ сразу к почечной артерии, что избавляет от необходимости ее выделения позади почечной вены в отличие от лапароскопии, что имеет особое значение для операций справа.

Опираясь на опыт выполнения операций при онкологических заболеваниях, мы пришли к выводу, что оптимальное расположение портов (обычно четыре) и смена при необходимости расположения камеры позволяют в относительно небольшом рабочем пространстве не только выделить почку, но и выполнить ее резекцию, а также наложить гемостатические швы на паренхиму.

Некоторые критические замечания относятся к косметическим недостаткам ретроперитонеоско-

пической нефрэктомии, так, большинство хирургов для экстракции органа используют разрез, соединяющий проколы от двух портов в поясничной области. В таком случае шов более заметен и менее функционален (в результате пересечения мышц), чем надлонный, чаще применяемый при лапароскопических операциях. Поэтому мы несколько модифицировали методику. После полного выделения почки, сосудов и достаточной части мочеточника осуществляли диссекцию париетальной брюшины медиально и вниз и таким образом производили поперечный разрез для экстракции органа в надлонной области без пересечения прямых мышц живота. При этом удается получить хороший косметический и функциональный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ретроперитонеоскопическая донорская нефрэктомия является безопасным и воспроизводимым методом. Выполнение операций таким доступом не сопровождается дополнительными техническими трудностями, не приводит к увеличению продолжительности тепловой ишемии и обладает не худшим косметическим эффектом по сравнению с лапароскопическими вмешательствами. В то же время ретроперитонеоскопический метод имеет три основных преимущества: отсутствие контакта с органами брюшной полости, более безопасный доступ к почечным артериям и отсутствие выраженного повышения внутрибрюшинного давления. Все это позволяет считать ретроперитонеоскопическую нефрэктомию методом выбора для пожилых доноров, пациентов с ранее выполнявшимися операциями на органах брюшной полости, а также в случаях раннего деления почечной артерии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alcaraz A., Rosales A. et al.* Early experience of a living donor kidney transplant program // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. P. 542–548.
2. *Bachmann A., Wolff T., Ruzata R. et al.* Retroperitoneoscopic donor nephrectomy: a retrospective, non-randomized comparison of early complications, donor and recipient outcome with the standard open approach // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48. P. 90–96.
3. *Breda A., Bui M.H. et al.* Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy // *J. Urol.* 2006. Vol. 176. P. 1065–1068.
4. *El-Galley R., Hood N., Young C.J. et al.* Donor nephrectomy: a comparison of techniques and results of open, hand-assisted and full laparoscopic nephrectomy // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. P. 40–43.
5. *Fisher P.C., Montgomery J.S. et al.* 200 consecutive hand assisted laparoscopic donor nephrectomies: evolution of operative technique and outcomes // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. P. 1439–1443.
6. *Greco F., Hoda M.R., Alcaraz A. et al.* Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: Analysis of the Existing Literature // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 58. P. 498–509.
7. *Kok N.F., Lind M.Y., Hansson B.M. et al.* Comparison of laparoscopic and mini incision open donor nephrectomy; single blind, randomised controlled clinical trial // *BMJ.* 2006. Vol. 33. P. 221–226.
8. *Oyen O., Andersen M., Mathisen L. et al.* Laparoscopic versus open living-donor nephrectomy: experiences from a prospective, randomized, single-center study focusing on donor safety // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. 1236–1240.
9. *Power R.E., Preston J.M. et al.* Laparoscopic vs open living donor nephrectomy: a contemporary series from one centre // *BJU.* 2006. Vol. 98. P. 133–136.
10. *Ratner L.E., Ciseck L.J., Moore R.G. et al.* Laparoscopic live donor nephrectomy // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 1047.
11. *Ruszat R., Sulser T., Dickenmann M. et al.* Retroperitoneoscopic donor nephrectomy: donor outcome and complication rate in comparison with three different techniques // *World J. Urol.* 2006. Vol. 24. P. 113–117.
12. *Simforoosh N., Basiri A. et al.* Comparison of laparoscopic and open donor nephrectomy: a randomized controlled trial // *BJU.* 2005. Vol. 95. P. 851–855.
13. *Sulser T., Gurke L. et al.* Retroperitoneoscopic living donor nephrectomy: First clinical experiences after 19 operations // *J. Endourol.* 2004. Vol. 18. P. 257–262.
14. *Suzuki K., Ishikawa A., Ushiyama T., Fujita K.* Retroperitoneoscopic living donor nephrectomy without gas insufflation: five years Hamamatsu University Experience // *Transplant Proc.* 2002. Vol. 34. P. 720–721.
15. *Troppmann C., Perez R.V., McBride M.* Similar long-term outcomes for laparoscopic versus open live-donor nephrectomy kidney grafts: an OPTN database analysis of 5532 adult recipients // *Transplantation.* 2008. Vol. 85. P. 916–919.
16. *Wilson C.H., Bhatti A.A., Rix D.A., Soomro N.A.* Comparison of laparoscopic and open donor nephrectomy: UK experience // *BJU.* 2005. Vol. 95. P. 131–135.
17. *Yang S.C., Lee D.H., Rha K.H., Park K.* Retroperitoneoscopic living donor nephrectomy: two cases // *Transplant. Proc.* 1994 Aug. Vol. 26 (4). P. 2409.
18. *Yang S.C., Ko W.J., Byun Y.J., Rha K.H.* Retroperitoneoscopy assisted live donor nephrectomy: The Yonsei experience // *J. Urol.* 2001. Vol. 165. P. 1099–1102.
19. *Yuzawa K., Shinoda M., Fukao K.* Outcome of laparoscopic living donor nephrectomy in 2007: national survey of transplantation centers in Japan // *Transplant. Proc.* 2009. Vol. 41. P. 85–87.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В., Русанова Е.В., Зулкарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Исследована бактериальная флора в различных биологических средах при инфекционных осложнениях у реципиентов почечного трансплантата. Установлено, что характер флоры сильно зависит от локализации процесса. Грамположительные и грамотрицательные бактерии встречаются примерно в равных соотношениях с незначительным преобладанием грамположительной флоры. Выделенные бактерии в большинстве случаев обладали выраженной поливалентной резистентностью к антибиотикам. В результате проведенного анализа предложены рекомендации по рациональной антибиотикотерапии различных бактериальных инфекций.

Ключевые слова: трансплантация почки, бактериальные инфекции, чувствительность к антибиотикам, резистентность к антибиотикам.

BACTERIAL INFECTIONS IN RECIPIENTS OF RENAL ALLOGRAFT

Vatazin A.V., Rusanova E.V., Zulkarnaev A.B., Palienko A.V., Krstich M.

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

The study is devoted to analysis of microflora spectrum in various biological materials in patients after renal transplantation. The character of the flora is strongly dependent on the infectious process localization. Gram-positive and gram-negative bacteria are found in approximately equal proportions with a slight predominance of gram-positive flora. Isolated bacteria in most cases had pronounced polyvalent antibiotic resistance. The performed analysis substantiated recommendations for rational antibiotic therapy of various bacterial infections.

Key words: kidney transplantation, bacterial infection, antibiotic sensitivity, resistance to antibiotics.

Известно, что лечение бактериальных инфекций у реципиентов почечного трансплантата представляет собой крайне сложную задачу, что обусловлено постоянным приемом иммуносупрессивной терапии. Своевременность и эффективность лечения гнойно-септических осложнений после трансплантации почки во многом определяет дальнейшую судьбу как трансплантата, так и реципиента. Данная проблема приобретает еще большую актуальность ввиду роста резистентности нозокомиальной микрофлоры в трансплантологических центрах из-за необходимости частого назначения антибиотиков группы резерва у больных на фоне комплексной иммуносупрессии и большего «стажа» применения антибиотиков у больных, ожидающих трансплантацию почки на гемо- или перитонеальном диализе.

Следует отметить, что в отношении длительной антибактериальной терапии у авторов нет одно-

значной позиции. Так, de Souza et al. считают, что улучшение результатов лечения путем пролонгирования антибактериальной терапии является порочным методом, поскольку неизбежно ведет к росту резистентности микрофлоры [4]. Ei Amari et al. считают, что следует ограничить применение антибиотиков при бессимптомной бактериурии у реципиентов почечного трансплантата [5]. При этом Green et al. установили, что длительная антибактериальная профилактика снижает риск послеоперационной бактериурии на 87% [6].

Linares et al. проанализировали распространенность антибиотикорезистентности возбудителей бактериальных инфекций у реципиентов трансплантатов и ее влияние на исход. Авторы установили, что полирезистентная бактериальная флора наблюдалась у 14% пациентов. Наиболее часто полирезистентность выявлялась у *E. coli*, *Klebsiell-*

Статья поступила в редакцию 21.06.12 г.

Контакты: Крстич Мирослав, м. н. с. хирургического отделения органного донорства.

Тел. +7-926-284-04-59, *e-mail:* dolce-vita07@mail.ru

la spp., *Citobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus spp.* и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. Развитие инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, достоверно ухудшало прогноз течения заболевания [7].

У больных, получающих иммуносупрессию, инфекционные осложнения – очень сложная и пока нерешенная проблема. Известно, что различные применяемые протоколы иммуносупрессии по-разному влияют на частоту возникновения, течение и клинические проявления различных инфекций. На данный момент не существует «идеальных» иммуносупрессантов, способных обеспечить длительную функциональную состоятельность трансплантата при отсутствии тяжелых инфекционных осложнений. По данным Н.П. Домниковой, у пациентов со стойким иммунодефицитом чаще высевается грамположительная флора, имеющая множественную антибиотикорезистентность [2].

Как известно, эффективное лечение инфекции возможно лишь при адекватной антибактериальной терапии. Мы посвятили свое исследование анализу спектра микрофлоры в различных биологических средах у больных после трансплантации почки, а также изучению чувствительности флоры к антибиотикам.

Цель: проанализировать микрофлору, выделенную из различных видов биоматериала у реципиентов почечного трансплантата, а также на основании чувствительности к антибиотикам обосновать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты микробиологического исследования 153 пациентов после трансплантации почки с подозрением на инфекцию на основании клинических и лабораторных данных. Обследованы пациенты с различными бактериальными инфекциями: пиелонефритом почечного трансплантата (в ряде случаев с формированием абсцесса), бактериальной или грибково-бактериальной пневмонией, катетер-ассоциированным ангиосепсисом, инфекциями ложа трансплантата и послеоперационной раны и др. Материалом для анализа служили результаты посевов: мочи (714 проб), крови на стерильность (104 пробы), раневого отделяемого (103 пробы), мокроты (50 проб).

Взятие проб, первичный посев клинического материала и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялись, согласно утвержденным нормативным документам [1, 3]. Первичный посев мочи, раневого отделяемого и мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, ЖСА по

Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среда. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Результаты выражали в колониеобразующих единицах на миллилитр. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата Bactec с прилегающими к нему стандартизированными питательными средами (фирма Bacton Dickinson, США). Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Чувствительность к ряду антибиотиков – линезолиду, ванкомицину, линкомицину – определялась только у грамположительных бактерий.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 379 образцах (39%) роста микрофлоры не отмечено. В 593 образцах (61,1% всех образцов) были обнаружены бактерии или грибы.

Анализ результатов посевов мочи показал, что рост микрофлоры наблюдался в 70% случаев. В 14% случаев выделялась ассоциативная флора. Среди ассоциаций в 62% случаев это были ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в 23% – грамотрицательных и грибов, в 15% – грамположительных и грибов.

Доля встречаемости в монокультуре составила 47% для грамотрицательных и 43% для грамположительных микроорганизмов, 10% для грибов рода *Candida*. Среди грамположительных бактерий преобладали энтерококки – 35%, а из грамотрицательных – энтеробактерии, которые составили 36%. Энтеробактерии были представлены 3 видами: *Klebsiella spp.* – 21%, *E.coli* – 10%, *Enterobacter spp.* – 5%. Неферментирующие грамотрицательные бактерии высевались в 7% случаев, из которых доля *P. aeruginosa* составила 4%. Среди идентифицированных до вида грибов рода *Candida* в равных соотношениях выделялись *C. albicans* и *C. glabrata*, составившие 17 и 19% соответственно.

У ряда больных в результате хирургических и урологических осложнений, таких как лимфоцеле, абсцесс, экстравазация мочи вследствие дефекта неоуретероцистоанастомоза или некроза мочеточника, наблюдалось инфицирование послеоперационной раны или ложа трансплантата (забрюшинной клетчатки). Было проанализировано 103 пробы раневого отделяемого, из которых рост наблюдался в 42% случаев. В пробах с ростом 88% составили монокультуры, из которых в половине случаев высевались грамположительные, в 45% грамотрицательные микроорганизмы, а грибы составили 5%. Ассоциации были только: грамположительные + грамотрицательные бактерии. Анализ видового состава раневого отделяемого показал, что среди грамположительных кокков преобладали ста-

филококки, половина из которых приходилась на *S. haemolyticus*. Ведущими среди энтеробактерий были *Klebsiella pneumoniae* (20%), а среди неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Acinetobacter spp.* (8%).

Микробиологическое исследование крови проводилось в случае наличия четких признаков генерализованной инфекции. Высеваемость патогенов в крови составила 5%, которые были выделены в монокультуре и были представлены в 40% случаев коагулазонегативными стафилококками и в 60% энтерококками (*E. faecium* и *E. faecalis*).

Показанием для микробиологического исследования мокроты служило подозрение на развитие респираторной инфекции. Было исследовано 50 проб мокроты. Во всех исследуемых образцах был рост, при этом 20% проб были обсеменены монокультурами, представленными в 6% грамотрицательной флорой, в 10% – грамположительной и в 4% – грибами рода *Candida*. Среди ассоциаций 39% составили 3-компонентные ассоциации, сформированные грамотрицательными, грамположительными бактериями и грибами. Далее по частоте встречаемости следуют грамположительные микроорганизмы в ассоциации с грибами – 34% и грамотрицательные с грамположительными бактериями, составившие 19%. В единичных пробах определялись грамотрицательные микроорганизмы в ассоциации с грибами. Анализируя частоту встречаемости отдельных видов, следует отметить, что наибольший процент выделения приходится на грибы рода *Candida* – 62% с преобладанием вида *C. albicans*. Стафилококки встречались в 54% случаев и немного реже стрептококки (38%), а также энтерококки (22%). Энтеробактерии в 20% случаев были представлены клебсиеллами, в 8% – кишечной палочкой и в 6% – энтеробактером. Неферментирующие грамотрицательные бактерии составили 10%.

Таким образом, анализ микрофлоры, выделенной из различных видов материала у пациентов после трансплантации почки, показал что в моче и в раневом отделяемом грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы выделялись примерно с равной частотой с небольшим преобладанием грамположительных микроорганизмов. Полученные данные расходятся с научными публикациями ряда авторов, по мнению которых основной причиной инфекций мочевой системы являются грамотрицательные бактерии [8, 9]. Как в моче, так и в раневом отделяемом в основном выделялись монокультуры возбудителей. Ведущими возбудителями среди грамположительной флоры в моче были энтерококки, в ране – стафилококки. Частота встречаемости основного возбудителя – *Klebsiella spp.* в моче и в раневом отделяемом была примерно одинаковой – 20–21%.

В мокроте основными микроорганизмами были грибы рода *Candida*, а также грамположительные кокки. Грамотрицательные бактерии встречались значительно реже, чем грамположительные. В подавляющем большинстве случаев флора в мокроте носила смешанный характер. При этом в мокроте во всех образцах были выявлены возбудители.

В крови, напротив, частота встречаемости возбудителей оказалась невысока – 5%. Выявленная микрофлора была представлена 2 видами грамположительных бактерий – энтерококками и стафилококками.

Следующим этапом работы явился анализ чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам (рис. 1).

Наиболее часто встречаемая грамположительная флора, а именно *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, обладала высокой чувствительностью к ванкомицину, линезолиду, доксициклину и умеренной – к амоксиклаву. В целом стафилококки обладали более высокой чувствительностью к антибиотикам, чем другие часто встречаемые в нашем исследовании микроорганизмы. *Klebsiella spp.* и *E. coli spp.* обладали высокой чувствительностью к имипенему, эртапенему, умеренной чувствительностью к амоксиклаву, офлоксацину и кларитромицину. К большинству цефалоспоринов с разной степенью выраженности была устойчива вся флора.

Следует отметить, что рис. 1 недостаточно адекватно отражает реальную картину чувствительности к применяемым антибактериальным препаратам, поскольку применяется значительно больше препаратов, а в представленных данных не учитывается клинический эффект на них. Однако эта таблица весьма презентабельно отражает чувствительность микрофлоры к антибиотикам «первого ряда».

Подбор эмпирической антибактериальной терапии основывается, как правило, на выявлении предполагаемого первичного очага инфекции. В этой связи для практического применения может быть полезным анализ чувствительности не конкретных возбудителей, а микрофлоры в целом в различных биологических средах. Нами был проведен такой анализ (рис. 2).

Как следует из графика, грамположительная флора, выявленная в крови, была устойчива ко всем поколениям цефалоспоринов, высокочувствительна к эртапенему и доксициклину, а все грамположительные бактерии к ванкомицину и линезолиду. Примерно половина возбудителей в крови были чувствительны к амоксиклаву и кларитромицину, меропенему и имипенему.

В лечении раневой инфекции весьма эффективными препаратами были карбапенемы и доксициклин, офлоксацин и кларитромицин. Грамположи-



Рис. 1. Чувствительность различных бактерий к антибиотикам. А – *Enterococcus*, Б – *Staphylococcus*, В – *Klebsiella*, *E. coli*. Чувствительность к антибиотику: красный – отсутствует, желтый – умеренная, зеленый – высокая

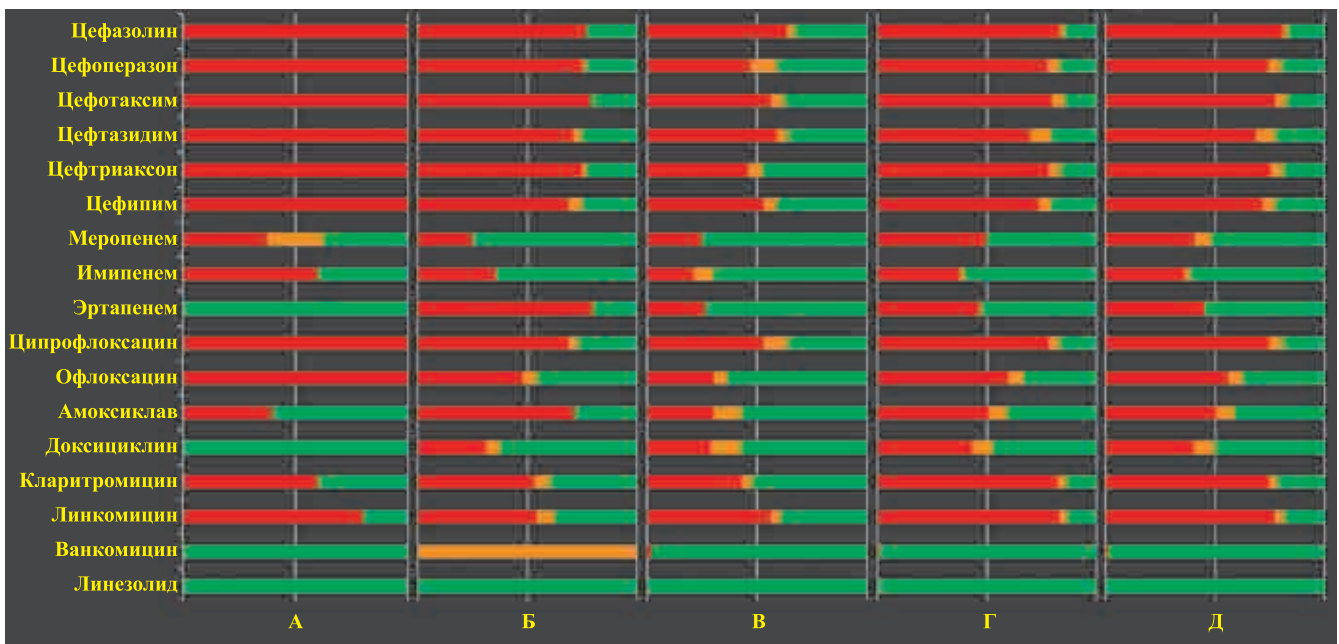


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам микрофлоры (в зависимости от локализации очага). А – кровь, Б – рана, В – мокрота, Г – моча, Д – всего. Чувствительность к антибиотику: красный – отсутствует, желтый – умеренная, зеленый – высокая

тельная флора имела умеренную чувствительность к ванкомицину и высокую к линкомицину, а половина возбудителей были чувствительны к линкомицину.

При анализе чувствительности возбудителей установлено, что выявляемая флора более чувствительна к антибиотикам по сравнению с микроорганизмами в моче, крови и раневом отделяемом, в том

числе чувствительность к цефалоспорином была выше, чем при инфекциях других локализаций. Высокая чувствительность возбудителей наблюдалась к карбапенемам, фторхинолонам, защищенному пенициллину – амоксиклаву. Грамположительные бактерии были высокочувствительны к линезолиду и ванкомицину, а менее половины из них – к линкомицину.

В лечении урологических инфекций после трансплантации почки цефалоспорины обладали невысокой эффективностью. Примерно половина возбудителей была чувствительна к карбапенемам, а также офлоксацину, амоксиклаву и доксициклину. Грамположительная флора обладала чувствительностью к ванкомицину и линезолиду. Большая часть грамположительных бактерий была устойчива к линкомицину.

При анализе всего биоматериала можно сказать следующее: к цефалоспорином и ципрофлоксацину, самым часто применяемым антибиотикам для эмпирической терапии, чувствительны не более 20% всех выделенных микроорганизмов. Практически все грамположительные бактерии были высокочувствительны к ванкомицину и линезолиду. К карбапенемам чувствительны не более 50% возбудителей. Умеренную чувствительность возбудители имеют к офлоксацину, амоксиклаву и доксициклину.

Таким образом, мы можем заключить, что, несмотря на данные литературы, грамтрицательная флора не всегда является основным возбудителем инфекций (в том числе и инфекций мочевой системы) у реципиентов почечного трансплантата. По нашим данным, грамположительная и грамтрицательная флора встречается примерно в равных долях.

Эмпирическая антибиотикотерапия наиболее часто используемыми антибиотиками – цефалоспорином и фторхинолоном, по нашим данным, оправдана лишь при респираторных инфекциях. При этом чувствительность к карбапенемам лишь ненамного превосходит чувствительность к офлоксацину, амоксиклаву, доксициклину и кларитромицину.

При подозрении на наличие ангиогенного сепсиса оправданным является терапия антибиотиками, воздействующими преимущественно на грамположительную флору.

При раневой инфекции и инфекции мочевой системы высокой эффективностью обладают карбапенемы, а также офлоксацин, кларитромицин и амоксилав. Положительным обстоятельством является тот факт, что грамположительная флора остается высокочувствительной к ванкомицину и линезолиду.

Таким образом, проведенное исследование и клинические наблюдения свидетельствуют о вы-

сокой степени антибиотикорезистентности возбудителей различных бактериальных инфекций у реципиентов почечного трансплантата. В связи с тем что эмпирическая антибактериальная терапия с применением современных антибиотиков не всегда сопровождается клиническим эффектом, часто возникает необходимость в применении методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении инфекций. При лечении грамтрицательного сепсиса высокоэффективной является селективная адсорбция эндотоксина. Остановить прогрессирование системной воспалительной реакции можно путем неселективной сорбции цитокинов. Причем данная процедура эффективна при сепсисе, вызванном возбудителем любой этиологии. Различные методы экстракорпоральной гемокоррекции, вмешиваясь в каскад патогенетических реакций и предупреждая прогрессирование системной воспалительной реакции, позволяют значительно улучшить результаты лечения сепсиса у реципиентов почечного аллотрансплантата даже в тех случаях, когда высеваемая флора недостаточно чувствительна к применяемым антибиотикам.

ВЫВОДЫ

Сделанные в прошлом веке прогнозы относительно появления новых, высокоэффективных антибиотиков сбылись лишь отчасти. Налицо факт того, что развитие бактериальной инфекции после трансплантации почки по-прежнему представляет собой серьезную проблему в связи с развитием резистентности даже к относительно новым антибиотикам. Различная чувствительность возбудителей требует дифференцированного назначения антибиотиков. Принципы эмпирической антибактериальной терапии требуют частичного пересмотра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. Методические документы. Т. 2. № 24.
2. Домникова Н.П., Крайнева Л.Е., Брякотнина Е.В., Дюбанова Г.А. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей бактериемии у иммунокомпрометированных больных // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53. № 4. С. 6–9.
3. Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. М., 1985.
4. de Souza R.M., Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient // Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008. Vol. 4. № 5. P. 252–264.

5. *Ei Amari E.B., Hadaya K., Bühler L. et al.* Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 12. P. 4109–4114.
6. *Green H., Rahamimov R., Gafter U. et al.* Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // *Transpl. Infect. Dis.* 2011. Vol. 13. № 5. P. 441–447.
7. *Linares L., Cervera C., Cofán F. et al.* Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation // *Transplant. Proc.* 2007. Vol. 39. № 7. P. 2222–2224.
8. *Linares L.* Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance / L. Linares, C. Cervera, I. Hoyo et al. // *Transplant Proc.* 2010. Vol. 42. № 8. P. 2941–2943.
9. *Silva Jr.M.* Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome / M. Silva Jr., A.R. Marra, C.A. Pereira et al. // *Transplantation.* 2010. Vol. 90. № 5. P. 581–587.

КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ

Остроумов Е.Н.¹, Котина Е.Д.², Шмыров В.А.², Слободяник В.В.¹, Тонкошкурова В.В.¹, Можейко Н.П.¹, Ильинский И.М.¹, Шумаков Д.В.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

² Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Решение устанавливать ресинхронизирующее устройство больным может быть связано не с очевидной клинической эффективностью, а с иными причинами, требующими врачебного консилиума. Например, с необходимостью создать «мост» для трансплантации сердца (ТС). С целью прогнозирования результатов КРТ мы наблюдали 54 СН, III–IV функционального класса по NYHA, стоявших в листе ожидания ТС. Всем больным кроме стандартных методов исследования выполняли синхронизированную с ЭКГ перфузионную томосцинтиграфию миокарда до и после начала КРТ. Кардиомиопатии диагностированы у 36 больных, разные формы ИБС – у 17 больных. Из них 9 женщин и 45 мужчин в возрасте от 24 до 75 лет, больных СН с блокадой левой ножки пучка Гиса и продолжительностью QRS не менее 120 мсек. ФВ ЛЖ исходно не превышала 35%. Период наблюдения составил 2 года после начала КРТ. Результаты разделили на две группы. Группа 1 – больные, которым, несмотря на КРТ, потребовалась ТС в течение 2 лет (11 человек). Группу 2 составили больные, у которых прирост ФВ ЛЖ после КРТ составил не менее 10% (28 человек). При сравнении исходных и конечных показателей в группах с помощью критерия Майна–Уитни наиболее значительные отличия были выявлены при оценке соотношения уровней перфузии миокарда ЛЖ и ПЖ. При снижении соотношения перфузии боковая стенка ЛЖ/боковая стенка ПЖ < 2,0 снижается эффективность КРТ, и в течение 2 лет возникает необходимость в трансплантации сердца.

Ключевые слова: кардиоресинхронизирующая терапия, синхронизированная с ЭКГ перфузионная томосцинтиграфия миокарда, соотношение уровней перфузии миокарда ЛЖ и ПЖ.

CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY AND MYOCARDIAL PERFUSION OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLES

Ostroumov E.N.¹, Kotina E.D.², Shmyrov V.A.², Slobodyanik V.V.¹, Tonkoshkurova V.V.¹, Mozeiko N.P.¹, Ilyinski I.M.¹, Shumakov D.V.¹

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

² Saint-Petersburg State University, St. Petersburg

The decision to install cardiac resynchronization device in patients may be associated not with the apparent clinical effectiveness, but for other reasons that require medical consultation. This may be due to the need to create a «bridge» to heart transplantation (HT), for example. In order to predict the outcome of CRT, we observed 54 patients with HF, III–IV functional class NYHA, on the waiting list for HT. Cardiomyopathy was diagnosed in 36 patients, various forms of ischemic heart disease was diagnosed in 17 patients, all with the ECG determined left bundle branch block with QRS complex duration of less than 120 ms. All patients performed gated SPECT before and after CRT with standard methods of research. LVEF at baseline did not exceed 35%. Monitoring was continued for 2 years after the start of the CRT. The results were divided into two groups. Group 1 consisted of patients who need HT for 2 years, in spite of the CRT (11 patients). Group 2 consisted of patients who have an increase in LVEF of at least 10% after CRT (28 patients). When comparing the initial and final performance with the help of the Main-Whitney in both groups, most significant differences were found in the assessment of myocardial perfusion relationships lateral walls of LV and RV. The decrease in the ratio between the level of perfusion of the lateral walls of LV and RV < 2,0 reduces the effectiveness of CRT, and within two years, there occurred a need for a heart transplant.

Key words: cardiac resynchronization therapy, gated SPECT, the ratio of the level of perfusion of the lateral walls of LV and RV.

Статья поступила в редакцию 22.06.12 г.

Контакты: Остроумов Евгений Николаевич, д. м. н., ведущий научный сотрудник.

Тел. 8 (499) 190-52-19, e-mail: oenmagadan@yandex.ru

В последних методических рекомендациях по лечению сердечной недостаточности (СН) отмечено, что кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) для пациентов с клиникой тяжелой СН часто неэффективна [12, 13]. Высокий риск осложнений и летальности в сочетании с сопутствующими заболеваниями могут быть противопоказанием для выполнения КРТ, когда она выполняется слишком поздно [14, 17].

Решение устанавливать ресинхронизирующее устройство таким больным может быть связано не с очевидной клинической эффективностью, а с иными причинами, требующими врачебного консилиума. Например, с необходимостью создать «мост» для трансплантации сердца (ТС). С целью прогнозирования результатов КРТ в этом случае мы наблюдали 54 больных СН, стоявших в листе ожидания на трансплантацию сердца, в течение 2 лет после начала КРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали 54 больных застойной сердечной недостаточностью, резистивной к общепринятой терапии. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) диагностирована у 35 больных, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – у 1 больного и разные формы ишемической болезни сердца (ИБС) – у 17 больных. Из них 9 женщин и 45 мужчин в возрасте от 24 до 75 лет. Исходно II функциональный класс СН по NYHA (ФК) у 11 больных (за период наблюдения трансплантацию сердца (ТС) выполнили 1 больному), III – у 31 больного (за период наблюдения ТС выполнили 8 больным), IV – у 12 больных (за период наблюдения ТС выполнили 2 больным).

У 50 больных при ЭКГ определялась блокада левой ножки пучка Гиса с продолжительностью QRS не менее 120 мсек. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) исходно не превышала 35%.

Всем больным наряду с общепринятыми методами исследования выполняли перфузионную томосцинтиграфию, синхронизированную с ЭКГ (ПТС с ЭКГ). Методика описана нами ранее [3]. Были использованы показатели, полученные с помощью стандартного пакета медицинских программ QGS, QPS, 4 DM SPECT и отечественной программы Карфи. По сравнению с ранее описанными показателями были добавлены показатели соотношения уровня перфузии боковой стенки левого желудочка с уровнем перфузии боковой стенки правого желудочка и уровнем перфузии межжелудочковой перегородки в соответствующих зонах интереса на срединных трансверзальных и корональных срезах миокарда обоих желудочков сердца.

Всем больным до и после каждого этапа лечения выполняли 6-минутный шаговый тест и оценивали их субъективное состояние по Шкале оценки клинического состояния при НК (ШОКС ХСН) [2] и Миннесотскому опроснику.

При ретроспективном анализе были сформированы две группы результатов исследований.

Первую группу составили исходные результаты исследования больных, которым за период наблюдения в связи с усугублением СН была выполнена ТС, несмотря на КРТ.

Вторую группу составили результаты исследования больных, которым КРТ позволила избежать ТС.

В табл. 1 показано, какие параметры функционального состояния пациентов, не нуждающихся в трансплантации сердца после КРТ, были связаны с

Таблица 1

Исходная корреляция между клиническими и инструментальными показателями у больных, которые в период наблюдения не нуждались в трансплантации сердца (по Спирмену, для $p < 0,05$)

Инструментальные		Клинические		
		6 МШТ	Инотроп.	ШОКС ХСН
ЭКГ	А-В блокада		0,7147	
Объемы полости ЛЖ	КДО по ЭХО	0,5571	0,6577	0,5744
	КСО по ЭХО	0,5770	0,6559	0,5854
	КДО по КАРФИ		0,6484	
	КСО по КАРФИ		0,5620	
Соотношения перфузии	Бок ЛЖ/МЖП		0,6027	
Региональные дисфункции	Гипокинез передней стенки 4DM		0,5996	0,6139
	Гипокинез диффузный 4DM		0,5979	0,5687
Скорость изгнания	Пиковая скорость изгнания QGS		0,6418	
Диапазон асинхронии	В ЛЖ		0,6256	
	В ПЖ	0,5572	0,5949	

Примечание. ШОКС ХСН – шкала оценки клинического состояния при ХСН; 6 МШТ – 6-минутный шаговый тест; Инотроп. – инотропная поддержка; КДО – объем ЛЖ в диастолу; КСО – объем ЛЖ в систолу; ЭХО – ультразвуковой метод; QGS и 4 DM – программы обработки результатов ПТС с ЭКГ из стандартного пакета; КАРФИ – программа обработки результатов ПТС с ЭКГ оригинальная.

инструментальными показателями. Помимо атрио-вентрикулярной блокады это были размеры полости ЛЖ, распределение перфузии в ЛЖ, региональные нарушения функции миокарда ЛЖ, скоростные показатели изгнания из ЛЖ, диапазон патологической внутривентрикулярной асинхронии ЛЖ и ПЖ.

Из результатов, представленных в табл. 2, видно, что изучаемые клинические показатели функционального состояния пациентов, которым после КРТ все же была выполнена трансплантация сердца, были связаны с региональными нарушениями функции миокарда ЛЖ, скоростными показателями изгнания из ЛЖ, диапазоном патологической внутривентрикулярной асинхронии ЛЖ и степенью митральной регургитации (по Доплеру). В отличие от тех пациентов, кому КРТ позволила избежать трансплантации сердца, у этих больных исходное функциональное состояние не зависело от объемов ЛЖ, но зависело от степени регургитации на митральном клапане.

Для того чтобы определить исходные различия в клинических и инструментальных показателях этих двух групп больных, мы сравнили результаты исследований, выполненных им, перед установкой устройства для КРТ.

Больным, нуждавшимся в трансплантации сердца, чаще требовалась инотропная поддержка. Патологическая асинхрония у них была более выраженной в правом желудочке, а соотношение уровня перфузии между боковыми стенками левого/правого желудочка было значительно меньше, чем у больных, которым трансплантация сердца не понадобилась (табл. 3).

Поскольку величина фракции выброса является количественным критерием отбора больных на КРТ [12, 13], мы выделили из группы больных, не нуждающихся в трансплантации сердца, группу с величиной ФВ ЛЖ после КРТ не менее 40% (группа № 2). Эта группа составила 10 человек (максимальный успех). Больные, у которых прирост ФВ ЛЖ превысил 10% после КРТ, даже если величина ФВ ЛЖ не достигала 40%, вошли в группу № 3.

Сравним результаты табл. 3 и 4, где результаты всей группы больных, не нуждавшихся в трансплантации сердца, разделены на подгруппы в зависимости от роста ФВ ЛЖ в ответ на кардиоресинхронизирующую терапию. Видно, что во всех группах воспроизводится достоверная разница по показателям асинхронии, и особенно соотношению уровня перфузии боковых стенок ЛЖ/ПЖ.

Таблица 2

Исходная корреляция между клиническими и инструментальными показателями у больных, которым, несмотря на КРТ, выполнена трансплантация сердца (по Спирмену, для $p < 0,05$)

Инструментальные		Клинические			
		Опросник Миннесотский	Инотропная поддержка	6 МШТ	ФК
Нарушения систолического утолщения стенки	4DM				
	QGS	0,678			
	Боковая стенка				0,667
Нарушения движения стенки ЛЖ	QGS	0,710			
Размеры нарушений перфузии				0,797	
Фракция изгнания из ЛЖ на 1/3 систолы	QGS				-0,728
Диапазон асинхронии ЛЖ	КАРФИ		0,813		
Митральная регургитация	ЭХО			-0,73	

Примечание. 6 МШТ – 6-минутный шаговый тест; Инотроп. – инотропная поддержка; ЭХО – ультразвуковой метод; QGS и 4 DM – программы обработки результатов ПТС с ЭКГ из стандартного пакета; КАРФИ – программа обработки результатов ПТС с ЭКГ оригинальная; 1/3 систолы – первая треть систолы.

Таблица 3

Исходно различные показатели между группами больных, которые нуждались и не нуждались в трансплантации сердца после КРТ (по Майну–Уитни)

	Инотропная поддержка	Соотношение перфузии стенок миокарда		Асинхрония в градусах		
		ЛЖ / ПЖ боковые	ЛЖ боковая / МЖП	Диапазон ПЖ	Коэфф. асинхронии ПЖ	
КРТ – транспл.	Ниж. квар.	0,25	1,1535	0,92375	358	0,1
	Верх. квар.	1	2,1145	1,2675	359,75	0,45
Только КРТ	Ниж. квар.	0	2,396	1,15	335	0,2
	Верх. квар.	1	3,13	1,66	359	1,3
$p <$	Майн–Уитни	0,03	0,01	0,02	0,03	0,01

Примечание. Ниж. квар. – нижний квартиль; верх. квар. – верхний квартиль.

**Исходно различные показатели между группами больных
в зависимости от прироста фракции выброса ЛЖ после КРТ**

Признак	Параметр	По Майну–Уитни, р		
		Гр. 1 – гр. 2	Гр. 1 – гр. 3	Гр. 1 – гр. 2+3
Терапия	Инотропная поддержка	0,307	0,02	0,026
Соотношение перфузии	ЛЖ бок / ПЖ бок	0,014	0,025	0,0046
	ЛЖ бок / МЖП	0,051	0,064	0,021
Нарушение перфузии	Перфузия боковой стенки	0,049	0,9	0,3
Асинхрония	Мат Ожидание ЛЖ	0,038	0,38	0,087
	Диапазон в ПЖ	0,178	0,028	0,028
	Коэффициент ПЖ	0,038	0,025	0,0083

Примечание. Группа 1 – больные, которым выполнена трансплантация сердца; группа 2 – больные, у которых после КРТ величина ФВ ЛЖ превысила 40%; группа 3 – больные, у которых после КРТ рост ФВ ЛЖ составил не менее 10%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку непосредственным состоянием, на которое воздействует ресинхронизирующая терапия, является патологическая асинхрония, неудивительно, что исходная тяжесть асинхронии может быть предиктором результатов КРТ [12, 17]. При длительном наблюдении за результатами КРТ уже было отмечено прогностическое значение митральной регургитации [11] и ремоделирования миокарда ЛЖ [18]. В 2008 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования PROSPECT (10), посвященного значению оценки асинхронии миокарда при отборе больных на КРТ. Комментируя заключение этого исследования, Вах и Gorcsan [7] подчеркивают, что КРТ, несомненно, эффективная терапия для многих больных ХСН, а технические характеристики, получаемые при ультразвуковом исследовании, важны и исследование PROSPECT показывает, как надо проводить комплексный анализ переменных и асинхронии и других факторов, влияющих на результаты КРТ. Однако нельзя считать, что исследование PROSPECT более корректно только потому, что это многоцентровое исследование. Вах и Gorcsan напоминают, что Murphy et al. показали: очаг кардиосклероза в зоне позиционирования левожелудочкового электрода снижает эффективность КРТ [16], особенно если поражение трансмуральное. Кроме того, обширное поражение миокарда ЛЖ кардиосклерозом резко ограничивает возможности КРТ [19]. Помимо ультразвуковых методов количественно оценить размеры асинхронии миокарда ЛЖ можно методом магнитного резонанса [8] и радионуклидными методами [9, 15]. Преимущество их заключается в непосредственной визуализации содержимого стенки и, таким образом, оценки жизнеспособности миокарда. Наибольшей чувствительностью очагов кардиосклероза здесь обладает магниторезонансная томография, различающая очаги до 1 мм. Но наличие внутрисердеч-

ных электродов ограничивает использование этого метода после установки устройства для КРТ. ПТС с ЭКГ, различая очаги до 3 мм, этих ограничений не имеет.

Теория теорией, а статистика – основа доказательной медицины. Atchley с соавторами [5] резюмировали исходные результаты многоцентрового рандомизированного исследования, включавшего 2331 больного стабильной сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получающих оптимальную терапию (HF-ACTION). Из них 240 больным выполняли ПТС с ЭКГ в покое с Tc-99m тетрофосмином. Оценивали количественно размеры и глубину нарушений перфузии при разделении миокарда ЛЖ на 17 сегментов с использованием 5-ступенчатой шкалы (summed rest score – SRS). СН ишемической этиологии страдали 129, а не ишемической – 111 больных. Авторы не выявили значимой корреляции между потребностью миокарда в кислороде на пике физической нагрузки и величиной ФВ ЛЖ ($r = 0,18$, $P = 0,006$). Также не выявили корреляции между потребностью миокарда в кислороде на пике физической нагрузки размерами нарушений перфузии SRS ($r = -0,04$, $P = 0,59$) и показателями асинхронии ($r = -0,13$, $P = 0,09$). Слабую, но статистически достоверную корреляцию авторы выявили между размерами нарушений перфузии и результатами 6-минутного теста ($r = -0,15$, $P = 0,047$). Авторы отметили очень скромную корреляцию между ФВ ЛЖ и размерами нарушений перфузии ($r = -0,31$, $P < 0,0001$). Сильной оказалась корреляция между стандартным отклонением фазовой гистограммы (показатель внутрижелудочковой асинхронии) и размерами нарушений перфузии ($r = 0,66$, $P < 0,0001$), а также между стандартным отклонением и ФВ ЛЖ ($r = -0,50$, $P < 0,0001$).

Спустя 2 года при ретроспективной оценке результатов Atchley et al. [6] отметили неожиданную

обратную связь между размерами нарушений перфузии и частотой отрицательных результатов лечения. Неожиданность этих результатов авторы предположительно объяснили высокой частотой осложнений у больных ИБС с незначительными размерами нарушений перфузии миокарда. Интересно, что и у наших больных, которым понадобилась трансплантация сердца, отмечена аналогичная прямая связь (табл. 2) между показателями 6-минутной пробы и размерами нарушений перфузии (гр. 1). Однако размеры очаговых нарушений перфузии боковой стенки ЛЖ в этой группе достоверно больше, чем у больных группы 2, самой успешной с точки зрения величины выросшей после КРТ фракции выброса ЛЖ (табл. 4, 5). В целом во всех группах наших пациентов большинство составили больные ДКМП, а больные ИБС были в меньшинстве. Поскольку для больных ДКМП не характерно наличие обширных очаговых изменений миокарда в отличие от больных ИБС, такое соотношение приводило к уменьшению размеров очаговых нарушений миокарда в среднем в каждой группе.

Другой показатель, оцененный перед началом КРТ, сильнее других отличал все группы больных, успешно перенесших КРТ, от больных, которым впоследствии была выполнена трансплантация сердца. Это показатель соотношения уровня перфузии боковых стенок ЛЖ/ПЖ (табл. 4). Поскольку сопротивление легочных сосудов по сравнению с системой большого круга кровообращения невелико, ПЖ в норме при значительно меньшем, чем левый, усилии, может развивать давление, обеспечивающее нормальный выброс. То есть нагрузка на миокард, а значит, и удельный кровоток в ПЖ, ниже, чем в миокарде ЛЖ. Этому способствуют и особенности формы и строения ПЖ. Кроме того, толщина боковой стенки ПЖ в разы меньше, чем у боковой стенки ЛЖ. Это приводит к тому, что при сцинтиграфии, когда оценивают распределение кровотока в миокарде, в норме в покое уровень кровотока в миокарде свободной стенки ПЖ в 2,5–3 раза ниже, чем в свободной стенке ЛЖ. В таких случаях ПЖ часто «почти не виден». В патологических состояниях, например при легочной гипер-

тензии, кровоток в миокарде свободной стенки ПЖ может увеличиваться и разница, по сравнению со свободной стенкой ЛЖ, снижаться и боковая стенка ПЖ хорошо визуализируется. Кроме этого, снижение кровотока в миокарде боковой стенки самого ЛЖ, например, при тяжелом поражении коронарного русла ЛКА и/или значительном кардиосклерозе боковой стенки ЛЖ, также может приводить к относительному повышению кровотока в миокарде свободной стенки ПЖ. Поэтому соотношение уровня перфузии миокарда свободных стенок ЛЖ/ПЖ является результатом влияния множества патологических механизмов, развивающихся при сердечной недостаточности, включающих как состояние стенки желудочков, так и состояние легочной циркуляции.

При анализе результатов мы не выявили значимой связи изучаемых показателей с давлением в легочной артерии, которое определяли ультразвуковым методом. То есть у наших пациентов различия в соотношении уровня перфузии свободных стенок были связаны не с состоянием легочной циркуляции, а в большей степени с изменениями в самом миокарде.

Прогностическое значение очаговых изменений перфузии миокарда только боковой стенки ЛЖ мы отметили при сравнении только 1-й и 2-й групп, то есть группы больных, нуждавшихся в трансплантации сердца, и группы с максимальным уровнем ФВ ЛЖ в результате КРТ. Для всех же групп пациентов, которым после КРТ не понадобилась трансплантация сердца, таким показателем оказался уровень соотношения перфузии свободных стенок ЛЖ/ПЖ (табл. 4). Исходно низкий уровень этого соотношения оказался характерным для больных, которые, несмотря на КРТ, нуждались в трансплантации сердца.

Важно отметить, что снижение соотношения перфузии свободных стенок ЛЖ/ПЖ, связанное с изменениями в самом миокарде, могло быть обусловлено преимущественно двумя причинами: тяжелым поражением коронарного русла ЛКА и/или значительным кардиосклерозом боковой стенки ЛЖ. Однако одним из критериев отбора наших

Таблица 5

Параметры, отличавшиеся исходно в группах 1 и 2 (Майн–Уитни)

Признак	Параметр	Гр. 1		Гр. 2		р
		Ниж. кв.	В. кв.	Ниж. кв.	В. кв.	
Опросник	ШОКС ХСН	9	10	7	8	0,05
Соотношение перфузии	ЛЖ бок /ПЖ бок	1,15	2,1	2,4	3,13	0,014
Рег. нарушения перфузии	Боковая стенка	8,75	76,5	1	20	0,049
Асинхрония	Время конечной систолы ЛЖ	164	194	140	161	0,038
Коэффициент	ПЖ	0,1	0,45	0,2	1,3	0,038

Примечание. В. кв. – верхний квартиль; ниж. кв. – нижний квартиль; группа 1 – больные, которым выполнена трансплантация сердца; группа 2 – больные, у которых после КРТ величина ФВ ЛЖ превысила 40%.

больных на КРТ являлось отсутствие ангиографически значимого поражения эпикардального отдела коронарного русла. Остается кардиосклероз.

Традиционный критерий отбора больных на КРТ, блокада левой ножки пучка Гиса затрудняют оценку очаговых изменений миокарда. Большинство наших больных – это больные кардиомиопатиями, для которых не характерны обширные очаги кардиосклероза, а напротив, характерен диффузный кардиосклероз. В этом случае величина соотношения перфузии, боковая стенка ЛЖ / боковая стенка ПЖ приобретает свой морфологический, физиологический и клинический смысл. Очевидно, что при диффузном кардиосклерозе миокарда в стенке ЛЖ по мере снижения содержания кардиомиоцитов снижается и эффективность КРТ. В результате при сцинтиграфии снижение соотношения активности в зонах интереса боковая стенка ЛЖ / боковая стенка ПЖ ниже 2,0 у больных застойной сердечной недостаточностью может прогнозировать необходимость трансплантации сердца от недели до 2,5 года.

Для иллюстрации приводим описание двух случаев.

Больной С., 43 года. Анамнез заболевания: в детстве плохо переносил физические нагрузки, отмечались синкопальные состояния в душном помещении. В 1999 г. установлен диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия». Ежегодно лечился стационарно. В марте 2007 г. после пневмонии состояние резко ухудшилось: усилилась одышка, появились отеки ног. В августе 2007 г. на ЭКГ была зарегистрирована АВ-блокада 3-й ст.

В феврале 2008 г. была проведена имплантация бивентрикулярного ЭКС INSINC III PROTECT с предсердным электродом (активной фиксации), биполярным левожелудочковым электродом, правожелудочковым электродом (активной фиксации). После выписки в связи с развитием синдрома кардиостимулятора (ретроградное проведение) с нарушением предсердной стимуляции 11 марта 2008 г. была про-

ведена операция РЧ модификация АВ-соединения. Постоянно принимает дилатренд, урегит, верошпирон, фуросемид, урсофальк, кардиомагнил.

20.04.2011 г. поступил в кардиохирургическое отделение. При поступлении: состояние тяжелое. Положение вынужденное, сознание ясное. Телосложение астеническое (рост 165 см, вес 57 кг). Кожные покровы желтушные, сухие, теплые. Цианоз губ, акроцианоз. Отеки нижней трети голени и стоп. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах, больше слева, выслушиваются влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 98 в мин. АД 70/40 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 80 в мин. АВ-блокада 1-й ст. Гипертрофия ЛЖ.

ЭХО-КГ: Ао – 3,0 см, ЛП – 6,5 см, ПЖ – 3,4 см, МЖП – 1,2 см, ЗстЛЖ – 1,2 см, ЛЖ по формуле «S-L»: КДО – 272 мл, КСО – 209 мл, УО – 63 мл, ФИ – 15–18%. Жидкость в полости перикарда 50–100 мл. Гипокинез диффузного характера. Аортальный клапан: створки умеренно уплотнены, регургитация в ЛЖ 0–1-й ст. Митральный клапан – створки тонкие, регургитация в ЛП 2–3-й ст. Трикуспидальный клапан – створки тонкие, регургитация в ПП 3-й ст. Давление в легочной артерии в систолу 55 мм рт. ст.

На 2-е сут пребывания пациента в отделении, несмотря на проводимую терапию, отмечено прогрессирование декомпенсации кровообращения (острая левожелудочковая недостаточность, отек легких). Пациент был переведен в отделение реанимации, где ему в связи с тяжестью состояния (бивентрикулярная сердечная недостаточность, резистентная к медикаментозной терапии), была выполнена постановка системы ЭКМО (периферический доступ). 23.04.2011 г. больному была выполнена операция: Ортопическая трансплантация сердца. Эксплантация бивентрикулярного ЭКС INSINC III PROTECT. Удаление системы ЭКМО.

Таблица 6

Изменение показателей функции миокарда у больного С. после КРТ

Показатели	Даты исследования ПТС с ЭКГ				
	28.02.2008	6.03.2008	15.05.2008	08.12.2009	
КДО (мл) QGS	219	198	196	202	
КСО (мл) QGS	168	141	151	155	
ФВ ЛЖ (%) QGS	23	29	23	23	
ФВ ПЖ (%) Карфи	21	22	23	12	
Показатели асинхронии	Ст. откл. (градусы)	121	32	38	83
	Диапазон (градусы)	360	250	347	359
	Межжел. (мсек)	135	108	47	40

Примечание. Ст. откл. – стандартное отклонение пика фазовой гистограммы ЛЖ; Диапазон – диапазон асинхронии фазовой гистограммы ЛЖ; QGS – программа обработки результатов ПТС с ЭКГ из стандартного пакета; Карфи – программа обработки результатов ПТС с ЭКГ оригинальная.

То есть спустя 1,5 года после начала КРТ объемные показатели ЛЖ вернулись к исходным, какими они были до КРТ. Более того, функция правого желудочка стала прогрессивно снижаться.

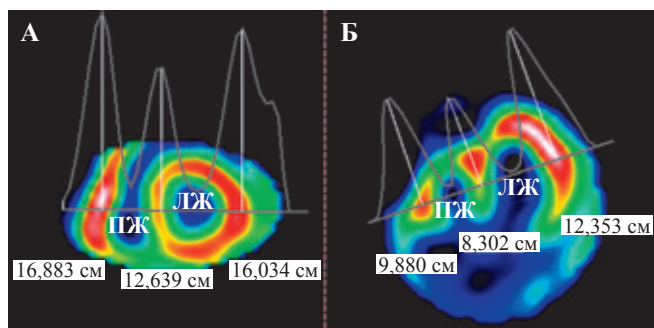


Рис. 1. Результаты ПТС с ЭКГ от 28.02.2008 (до имплантации устройства). Профильные кривые срединных срезов изображений перфузии миокарда правого и левого желудочков сердца. А – срединный срез в корональной и Б – трансверсальной плоскостях. Высота каждого пика отражает относительное накопление перфузионного агента соответственно его месту на изображении. Соотношение величин пиков отражает соотношение уровня кровотока в стенках миокарда желудочков. Видно, что соотношение кровотока в боковой стенке ЛЖ / боковой стенке ПЖ < 1,07

Результаты патологического исследования эксплантированного при трансплантации сердца больного С. Макро. Желудочки сердца, иссеченные по предсердно-желудочковой борозде, массой 210 г, размерами 9,5 × 9 × 4,5 см. На эпикарде обоих желудочков обильное отложение жира. Коронарные артерии широкие, без видимых стенотических поражений. Периметр правого желудочка 8,5 см, толщина миокарда стенки правого желудочка 0,2 см. Створки митрального, трехстворчатого и заслонки аортального клапанов и клапана легочной артерии тонкие, полупрозрачные. Левый желудочек с уменьшенным просветом, периметр 9,8 см, толщина миокарда – 1,8 см, с более выраженным утолщением в области аортального выносящего конуса. На разрезе в области ПСЛЖ в миокарде диффузные белесоватые точки. Тромб округлой формы размерами 4 × 3,5 см, рыхлый, пестрый.

Гистологическое исследование: В стенке левого, правого желудочков и межжелудочковой перегородки отмечается выраженная гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, с диффузным разрастанием рыхлой волокнистой ткани вокруг саркомеров кардиомиоцитов. Местами отмечается хаотичное направление пучков кардиомиоцитов. Выраженная гипертрофия кардиомиоцитов в правом желудочке. Во многих миоцитах ядра крупные с перинуклеарным отеком, в отдельных ядрах виден крупноглыбчатый хроматин. Очаговая фрагментация кар-

диомиоцитов. При окраске по Массону выявляется диффузный склероз внутри- и межпучковой стромы. Субэндокардиальный склероз в стенке левого желудочка.

Исходя из морфометрических данных, можно сказать, что толщина свободной стенки миокарда ПЖ была в 9 раз (!) меньше толщины боковой стенки ЛЖ. При этом уровень кровотока, по результатам сцинтиграфии, в этих стенках был идентичным! В отсутствие значимой гипертрофии стенки ПЖ одно только повышение давления в ЛА до 55 мм рт. ст. не могло привести к 9-кратному увеличению кровотока в миокарде ПЖ. Из физиологии известно, что при самых высоких нагрузках кровотоков в миокарде может возрастать в 5, но никак не в 9 раз! Значимых стенозов в коронарном русле также не обнаружено. Значит, основной причиной относительного повышения кровотока в миокарде ПЖ у этого больного могло быть именно снижение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в стенке ЛЖ, что подтверждено при патологическом исследовании наличием в ней диффузного кардиосклероза.

В свою очередь, очаговый кардиосклероз боковой стенки может привести к осложнениям в самом начале КРТ.

Случай № 2. Больной Ш., 51 год, госпитализирован 22.12.2008 г. с жалобами на одышку в покое, сердцебиение, слабость, утомляемость, отеки нижних конечностей.

С весны 2005 г. появилась и стала нарастать одышка, присоединились пароксизмы трепетания предсердий. Выявлено стенотическое поражение коронарных артерий, произведена баллонная ангиопластика. В августе 2005 г. установлен диагноз «постмиокардитическая дилатационная кардиопатия; недостаточность митрального и трикуспидального клапанов». Выполнено протезирование митрального клапана КемКор-30 и пластика трикуспидального клапана. Чувствовал себя удовлетворительно.

С декабря 2007 г., вновь стали нарастать явления сердечной недостаточности. Состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, акроцианоз. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный с ЧСС 90 в мин. АД 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см. Пастозность голеней и стоп. Поставлен в лист ожидания на трансплантацию сердца. На ЭКГ – полная поперечная блокада, ЧСС 82 уд. в мин. Отклонение ЭОС вправо, частая желудочковая экстрасистолия. Повышение электрической активности левого желудочка с перегрузкой.

22.12.08. Госпитализирован с нарастающими явлениями сердечной недостаточности. С целью

стабилизации состояния и желудочковой синхронизации установлен бивентрикулярный электрокардиостимулятор.

ПТС с ЭКГ – 12.01.09 визуализируется миокард значительно увеличенного ЛЖ с зоной глубокого снижения перфузии всей боковой стенки с продолжением на заднюю стенку. Патологическая асинхрония боковой стенки ЛЖ и всей боковой стенки ПЖ. Гипоакинез в зонах гипоперфузии. В ЛЖ нормально перфузируется и функционирует только МЖП. ФВ ЛЖ – 12%. Учитывая проходимость проксимального отдела коронарного русла, поражение 71% миокарда ЛЖ и локализацию этого поражения больного необходимо включить в лист пациентов, ожидающих трансплантацию сердца.

Эхо КГ – 06.02.09 – Ao – 3,3, ЛП – 5,1, ПЖ – 4,2; МЖП – 1,3, ЗсЛЖ – 0,9, ЛЖ: КСР – 6,5; КДР – 7,0; КСО – 214; КДО – 257; УО – 43; ФИ – 18%. Аортальный клапан – створки уплотнены. В проекции митрального клапана биопротез, движения элементов протеза не ограничены, ср. градиент 4,4 мм рт. ст., регургитация в ЛП 0–1-й ст. Трикуспидальный клапан – регургитация в ПП 1–2-й ст. Давление в ЛА – 55 мм рт. ст.

Начало кардиоресинхронизирующей терапии – КРТ.

ПТС с ЭКГ – 9.02.09. В ответ на КРТ отмечено углубление нарушений перфузии на верхушке, акинез задней стенки, незначительное уменьшение внутрижелудочковой асинхронии ЛЖ и незначительное увеличение внутрижелудочковой асинхронии ПЖ. Межжелудочковая асинхрония уменьшилась значительно – со 100 до 40 мсек (правый в обоих случаях запаздывал). В результате такой догрузки, в условиях отсутствия жизнеспособного миокарда боковой стенки, КДО ЛЖ вырос со 224 до 244 мл, а КСО ЛЖ – со 197 до 205 мл. Резкое снижение объемных параметров позднего наполнения, ФВ ЛЖ – 16%.

Зондирование полостей сердца: 19.01.2009 – ЧСС – 69, АД – 117/91/90 мм рт. ст., ДПП – 20 мм рт. ст., ДЛА – 81/51/34 мм рт. ст., ДЗЛК – 32 мм рт. ст., СВ – 2,9 л/мин, СИ – 1,9 л/мин/м², ТПГ – 19 мм рт. ст., ОЛСС – 6,6 ед. Вуда. 16.02.09 – ЧСС – 97, АД – 116/87/82 мм рт. ст., ДПП – 22 мм рт. ст., ДЛА – 70/52/43 мм рт. ст., ДЗЛК – 38 мм рт. ст., СВ – 2,5 л/мин, СИ – 1,3 л/мин/м², ТПГ – 14 мм рт. ст., ОЛСС – 10,7 ед. Вуда.

Больной отмечал постепенное ухудшение состояния, несмотря на проводимую терапию. 19.02.09 в 17.30 пунктирована и катетеризирована правая подключичная вена, инфузия добутрекса в дозе 4 мкг/кг/мин. 19.25 – вызов в палату. Больной лежит на полу. Без сознания. Дыхание Чейна-Стокса. Пульсация на крупных артериальных стволах отсутствует. Сердечные тоны не выслушиваются.

Начаты реанимационные мероприятия. На непрямом массаже сердца больной переведен в отделение реанимации, где продолжены реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 мин без эффекта. В 20.15 констатируется биологическая смерть.

При расчете соотношения максимумов счета боковой стенке ЛЖ / боковой стенке ПЖ (рис. 2) его величина оказалась менее < 0,62. Это означает, что уровень перфузии в боковой стенке ПЖ превышал уровень перфузии в боковой стенке ЛЖ, поскольку вся боковая стенка ЛЖ представлена сплошным трансмуральным рубцом (указано белой стрелкой).

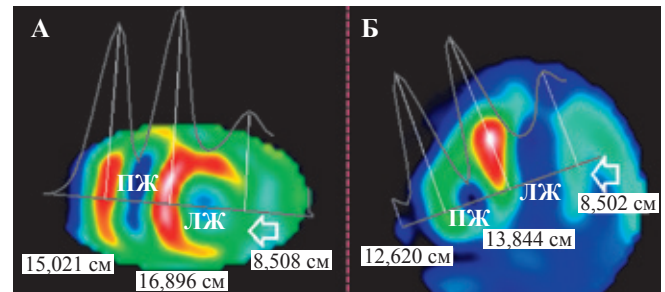


Рис. 2. Результаты ПТС с ЭКГ больного Ш. от 12.01.09 (до начала КРТ)

Как видно из случая № 2, при обширных очаговых изменениях боковой стенки ЛЖ, выявленных ПТС с ЭКГ, несмотря на улучшение показателей асинхронии, КРТ может усугубить дисфункцию ЛЖ.

Очевидно, относительное повышение кровотока в боковой стенке правого желудочка у больных хронической СН содержит важное прогностическое значение при отборе больных на КРТ. При значительном снижении соотношения перфузии боковая стенка ЛЖ / боковая стенка ПЖ снижается эффективность КРТ. Важно, что эта зависимость сохраняется не только у больных с очаговым, но и с диффузным кардиосклерозом миокарда ЛЖ независимо от этиологии и патогенеза кардиосклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Митрофанова С.А., Соколов А.А., Антонченко И.В. и др. Предикторы эффективной ресинхронизирующей терапии // Вестник аритмологии. 2007. № 50. С. 16–20.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11. № 1 (57). С. 13–14.
3. Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Слободяник В.В. и др. Синхронизированная с ЭКГ перфузионная томосцинтиграфия в оценке перфузии, функции и асинхронии миокарда левого желудочка при ресинхронизации.

- зирующей терапии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 2. С. 37–42.
4. *Резишвили А.Ш., Неминуций Н.М.* Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности // Вестник аритмологии. 2007. № 48. С. 47–57.
 5. *Atchley A.E., Kitzman D.W., Whellan D.J. et al.* Myocardial perfusion, function, and dyssynchrony in patients with heart failure: Baseline results from the single-photon emission computed tomography imaging ancillary study of the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION) // *Am. Heart J.* 2009. Vol. 158. S. 53–63.
 6. *Atchley A.E., Iskandrian A.E., Bensimhon D. et al.* Relationship of technetium-99m tetrofosmin-gated rest single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging to death and hospitalization in heart failure patients: results from the nuclear ancillary study of the HF-ACTION trial // *Am. Heart J.* 2011 Jun. Vol. 161 (6). P. 1038–1045.
 7. *Bax J.J., Gorcsan III.J.* Echocardiography and Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy // *JACC.* 2009. Vol. 53. № 21. P. 1933–1943.
 8. *Chalil S., Stegemann B., Muhyaldeen S. et al.* Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy: a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging // *JACC.* 2007. Vol. 50. P. 243–252.
 9. *Chen J., Henneman M.M., Trimble M.A. et al.* Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging // *J. Nucl. Cardiol.* 2008. Vol. 15. P. 127–136.
 10. *Chung E., Leon A.R., Tavazzi L. et al.* Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 2608–2616.
 11. *Cleland J., Freemantle N., Ghio S. et al.* Predicting the Long-Term Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Mortality From Baseline Variables and the Early Response // *JACC.* 2008. Vol. 52. P. 438–445.
 12. *Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. et al.* 2010 focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 2677–2687.
 13. *Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. et al.* ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) // *JACC.* 2008. Vol. 51. E. 1–62.
 14. *Goldenberg I., Moss A.J., McNitt S. et al.* Relation between renal function and response to cardiac resynchronization therapy in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADITCRT) // *Heart Rhythm.* 2010. Vol. 7. P. 1777–1782.
 15. *Henneman M.M., Chen J., Dibbets-Schneider P. et al.* Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. P. 1104–1111.
 16. *Murphy R.T., Sigurdsson G., Mulamalla S. et al.* Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. P. 1615–1621.
 17. *Theuns D.A., Schaer B.A., Soliman O.I. et al.* The prognosis of implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy: comorbidity burden as predictor of mortality // *Europace.* 2011. Vol. 13. P. 62–69.
 18. *Ypenburg C., van Bommel R.J., Borleffs C.J.W. et al.* Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up // *JACC.* 2009. Vol. 53. P. 483–490.
 19. *Ypenburg C., Roes S.D., Bleeker G.B. et al.* Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. P. 657–660.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ

Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

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

Билиарная атрезия представляет собой воспалительно-фиброзирующий процесс, поражающий как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки. Выделяют две формы билиарной атрезии: эмбриональную, ассоциирующуюся с другими аномалиями внутренних органов, и перинатальную, при которой билиарная атрезия является изолированной. Билиарная атрезия является гетерогенным заболеванием, возможно, как исход различных этиологических факторов, наибольшее значение из которых имеет генетическая предрасположенность, вирусная инфекция, сосудистые и токсические факторы, а также дисрегуляция иммунной системы. К характерным морфологическим изменениям печени при билиарной атрезии относятся: застой желчи в гепатоцитах и желчных протоках, пролиферация желчных протоков, гигантская трансформация гепатоцитов, портальный и перилобулярный отек и фиброз. По мере прогрессирования патологического процесса появляется дуктопения, и фиброз переходит в цирроз. При эмбриональной форме морфологически выявляются пороки развития дуктальных пластинок, что является важным диагностическим критерием. Прогноз билиарной атрезии зависит от формы заболевания, возраста пациентов и вида хирургического лечения. В настоящее время хирургическое лечение включает в себя два этапа: паллиативная портоэнтеростомия, осуществляемая в неонатальном периоде, и последующая трансплантация печени. Однако предпочтительнее одноэтапное лечение – трансплантация печени.

Ключевые слова: билиарная атрезия, облитерация внепеченочных желчных протоков, фиброз печени, портоэнтеростомия, трансплантация печени.

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY OF BILIARY ATRESIA

Iryshkin O.E., Ilyinsky I.M., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.

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

Biliary atresia is an inflammatory fibrosing process, which invades both extrahepatic and intrahepatic bile ducts. There are two forms of biliary atresia: embryonic form, associated with another visceral malformations, and perinatal form, which is an isolated disease. Biliary atresia is a heterogeinc disease which may appear as a result of different etiological factors, the most important of them are genetics, viral infection, vascular factors, toxins and disregrulation of immune system. The characteristic morphological features of biliaryatresia are: intracellular and ductular cholestasis, ductular proliferation, giant cell transformation, portal and perilobular oedema and/or fibrosis. As the patalogical process progresses, ductopenia appears, and fibrosis turns to cirrhosis. Embryonic form mophologically manifests with ductal plate malformation is, what is an important diagnostic criterion. Prognosis of biliary atresia depends on form of disease, age of patient and type of surgical operation. Today surgical treatment includes two steps: palliative portoenterostomia, performed in neonatal period and further liver transplantation. However liver transplantation is more preferable as first and single-step treatment.

Key words: biliary atresia, obliteration of the extrahepatic biliary tract liver fibrosis, portoenterostomia, liver transplantation.

Билиарная атрезия – редкое заболевание неизвестного происхождения, которое характеризуется облитерацией желчевыводящих путей. Оно про-

является в перинатальном периоде и поражает как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки, приводит к вторичному билиарному цир-

Статья поступила в редакцию 18.06.12 г.

Контакты: Ильинский Игорь Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отделения клинической патологии.

Тел. 8-926-811-84-55, e-mail: iljinsky@mail.ru

розу, печеночной недостаточности и в конечном итоге, при отсутствии лечения, к смерти в течение первых двух лет жизни [8]. У новорожденных детей наиболее часто встречается атрезия наружных желчевыводящих протоков с разнообразными вариантами их обструкции [1, 11]. Билиарная атрезия встречается чаще у девочек, чем у мальчиков [10, 43].

Заболеваемость билиарной атрезией на 100 000 новорожденных колеблется от 5 в Нидерландах, 5,1 во Франции, 6 на Британских островах, 6,5 в Техасе, 7,4 в Атланте, США и в Японии до 10,6 на Гавайях [11]. Заболеваемость билиарной атрезией выше в Японии и Китае – 1 на 9600 по сравнению с Европой – 1 на 16 000 новорожденных детей [35]. По данным Baumann, Ure [8], заболеваемость билиарной атрезией составляет 1–15 на 18 000 новорожденных.

В настоящее время выделяют две формы билиарной атрезии: эмбриональную (синдромную) и перинатальную (несиндромную). Эмбриональная билиарная атрезия сопутствует таким врожденным заболеваниям, как полиспления, аспления, аномалии сердца и органов брюшной полости – транспозиция внутренних органов, отсутствие ретро-печеночной нижней полой вены, кишечная мальротация [9]. Синдромная билиарная атрезия встречается относительно редко, в пределах от 10% [11] до 19,8% наблюдений [26]. Полиспления является наиболее распространенным внепеченочным пороком развития в группе детей с билиарной атрезией [9, 14]. Перинатальная билиарная атрезия, при которой имеет место только поражение гепатобилиарной системы, встречается гораздо чаще, в среднем у 90% пациентов. У детей с этой формой заболевания в течение 1–2 мес. с момента рождения развивается стойкий холестаз. Обычно это доношенные дети, с нормальной массой тела. Желтуха, как правило, наблюдается после периода физиологической билирубинемии [11].

Было предложено несколько хирургических классификаций билиарной атрезии. Наибольшее распространение получили французская и японская классификации, которые основаны на особенностях

анатомической структуры внепеченочных желчных путей. По французской классификации различают четыре типа билиарной атрезии. Японской ассоциацией детских хирургов (JAPS) была предложена классификация, основанная на вариантах облитерации наружных желчных протоков и включающая три типа. При 1-м типе имеется атрезия на уровне общего желчного протока с сохраненными печеночными протоками и желчным пузырем (дистальный вариант – 10% наблюдений). Тип 2 характеризуется облитерацией на уровне общего печеночного протока с сохраненными правым и левым печеночными протоками (проксимальный вариант – 2% наблюдений). Тип 3 является самым распространенным, около 90% наблюдений – атрезия всех отделов желчевыводящих протоков [11, 41]. Отличия французской классификации от японской представлены в таблице.

Этиология. Причины возникновения билиарной атрезии остаются до конца не ясными. Патологический морфогенез билиарного дерева при генетических нарушениях рассматривают как этиологический фактор эмбриональной формы билиарной атрезии. В работе Smith et al. [43] описаны редкие семейные случаи билиарной атрезии. Также правомерность генетической гипотезы косвенно подтверждается тем, что у 10–20% детей с билиарной атрезией имеет место сосуществование других аномалий внутренних органов [26]. Эмбриональную форму атрезии наружных желчевыводящих протоков связывают с нарушением морфогенеза из-за мутаций генов, регулирующих развитие желчных протоков [33]. Однако в литературе более широко приводятся данные о том, что билиарная атрезия является приобретенным, а не наследственным заболеванием [11, 33]. При перинатальной или приобретенной форме билиарная система развивается нормально, но позднее она подвергается воздействию провоцирующих факторов, приводящих к облитерации желчевыводящих путей. Наиболее распространенными являются следующие: 1) вирусная инфекция; 2) токсическое воздействие экологических факторов; 3) дефекты кровообращения

Таблица

Сравнение французской и японской классификаций анатомических типов билиарной атрезии [11]

Французская классификация	Частота	Описание	Уровень обструкции внепеченочных желчных протоков	Японская классификация
Тип 1	Около 3%	Атрезия ограничена общим желчным протоком	Общий желчный проток	Тип 1
Тип 2	Около 6%	Кисты в воротах печени сочетаются с дистрофией внутривенеченочных желчных протоков	Общий печеночный проток	Тип 2
Тип 3	19%	Желчный пузырь, его проток и общий желчный проток сохранены	Ворота печени	Тип 3
Тип 4	72%	Полная внепеченочная билиарная атрезия	Ворота печени	Тип 3

в фетальном и/или пренатальном периодах; 4) дисрегуляция иммунной системы [33, 39].

Сторонники вирусной этиологии билиарной атрезии рассматривают в основном три вида вирусов – цитомегаловирус (ЦМВ), ротавирус и реовирус. Однако результаты этих исследований весьма противоречивы и неубедительны.

Fischler et al. [19] сообщили об ассоциации билиарной атрезии с цитомегаловирусной инфекцией; они обследовали 21 ребенка с билиарной атрезией на наличие ЦМВ с помощью различных вирусологических методов исследования, включающих серологию и биопсию печени. Однако в сыворотке крови только восьми (38%) из 21 ребенка были выявлены антитела класса IgM к ЦМВ, а с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах печени была обнаружена ДНК ЦМВ только у 9 (50%) из 18 пациентов с билиарной атрезией.

Soomro et al. [44], обследовав 33 ребенка на наличие ЦМВ-инфекции с помощью метода ПЦР, выявили, что стойкая ЦМВ-инфекция присутствовала у 14 (42%) пациентов. Одиннадцать из них также имели положительные IgM ЦМВ антитела.

Xu et al. [47] исследовали 85 биоптатов печени больных билиарной атрезией, полученных во время операции Kasai; использовали ПЦР для выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр, ЦМВ и аденовируса. В результате проведенного исследования ДНК ЦМВ была обнаружена в биоптатах у 51, аденовируса – у пяти, а вирус Эпштейна–Барр – у трех из 85 пациентов. По мнению авторов, инфицирование ЦМВ может служить исходным событием в становлении билиарной атрезии.

Также остается спорным вопрос о роли ротавируса типа С в качестве причины билиарной атрезии. Riepenhoff-Talty [38] методом ПЦР обнаружил РНК ротавируса группы С в тканях печени лишь у 10 из 20 пациентов с билиарной атрезией.

Glaser [22] определял антитела к реовирусу типа 3 в сыворотке детей в возрасте до одного года, страдавших билиарной атрезией, а также их матерей. У 63% детей были выявлены антитела к этому вирусу. Однако в другой работе [45] при исследовании методом ПЦР архивных образцов биоптатов печени 14 детей с внепеченочной билиарной атрезией РНК реовируса типа 3 не была обнаружена.

В качестве этиологического фактора билиарной атрезии рассматривали и вирус папилломы человека. В частности, Drut et al. [18] методом ПЦР показали высокую распространенность ДНК этого вируса в печени пациентов с внепеченочной билиарной атрезией (у 16 из 18 пациентов), что позволило им считать, что вирус папилломы может служить причиной атрезии желчевыводящих протоков.

Токсическое воздействие экологических факторов в период беременности рассматривается в ка-

честве инициирующего фактора билиарной атрезии в работе Balistreri et al. [7]. Однако авторы не приводят никаких свидетельств о специфических токсинах, которые могли бы привести к развитию билиарной атрезии у детей.

В качестве третьего механизма развития билиарной атрезии может быть поражение сосудов гепатобилиарной системы во время внутриутробного развития. В исследовании Ho et al. [23] были выявлены утолщенные, извилистые и расширенные артерии в остатках желчевыводящих протоков детей с билиарной атрезией.

В качестве четвертого причинного фактора билиарной атрезии рассматривают нарушения иммунного ответа у этих пациентов. Было показано, что частота HLA B12 и гаплотипов A9-B5 и A28-B35 выше у детей с билиарной атрезией по сравнению с контрольной группой. Увеличение HLA-B12 было наиболее очевидно у детей, которые не имеют ассоциации с другими врожденными аномалиями [42].

Для определения роли независимых факторов риска билиарной атрезии было проведено несколько эпидемиологических исследований. Однако результаты исследований были противоречивыми. В исследовании Yoon [49] была проанализирована заболеваемость билиарной атрезией в городе Атланте в период с 1968-го по 1993 г. Выявлено 57 детей с билиарной атрезией. Установлено сезонное возрастание в три раза случаев билиарной атрезии с декабря по март, по сравнению с показателями в период с апреля по июль. Заболеваемость была значительно ниже у детей европеоидной расы в отличие от других рас (0,44 против 0,96 на 10 000 детей, родившихся живыми), а также частота билиарной атрезии была значительно ниже у детей, родившихся доношенными, с нормальной массой тела при рождении (≥ 2500 г), по сравнению с доношенными детьми с низкой массой тела (< 2500 г) при рождении (0,75 против 2,62 на 10 000 детей, родившихся живыми).

Противоположные результаты были приведены в более ранней работе. В исследовании Houwen et al. [25] охвачен примерно тот же временной период, но более короткий. Авторы сравнили пространственно-временное распределение 89 пациентов с внепеченочной билиарной атрезией, родившихся за 10-летний период в Нидерландах, и 130 пациентов с аналогичным заболеванием, родившихся между 1969 и 1986 гг. в Западной Германии. Анализ этих данных не выявил никаких доказательств в пользу того, что частота заболеваемости внепеченочной билиарной атрезией колеблется в зависимости от временного фактора. На частоту заболеваемости также не влияло место рождения пациентов.

Таким образом, исходя из данных литературы, можно сделать вывод о том, что билиарная атрезия

по этиологии является гетерогенным заболеванием. Возможно, ее следует рассматривать как общий исход различных нарушений.

Патогенез. Основные этапы повреждения печени у больных билиарной атрезией можно представить следующим образом: воспалительная облитерация внепеченочных желчных протоков вызывает характерное поражение внутрипеченочного билиарного дерева, конечным результатом которого является повреждение и дисфункция гепатоцитов, развитие фиброза, переходящего затем в цирроз печени. Balistreri et al. [7] представили патогенез билиарной атрезии в виде следующей схемы (рис.). Повреждение общего желчного протока приводит к холестазу, который вызывает каскад других патологических процессов: воспаление паренхимы («предпротоковое воспаление»), активацию цитокинов, накопление и токсическое воздействие гидрофобных желчных кислот. Это ведет к облитерации внутрипеченочных желчных протоков, некрозу гепатоцитов, фиброзу и циррозу печени.



Рис. Основные этапы патогенеза билиарной атрезии, приводящие к циррозу печени [7]

Остановимся несколько подробнее на каждом из механизмов патогенеза внутрипеченочного повреждения при билиарной атрезии. Застой желчи при повреждении наружных желчных протоков и различные вредоносные факторы (вирусы, цитокины, ишемия и др.) вызывают во внутрипеченочных желчных протоках повреждение эпителиоцитов с высвобождением их антигенов, которые затем поглощаются дендритными клетками и макрофагами портальных трактов. Эти антигены презентуются Т-клеточным рецепторам, что приводит к активации Т-клеток. Сенсибилизированные Т-клетки дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые выделяют цитокины и вызывают абберантную экспрессию главного комплекса гистосовместимости класса II на желчных эпителиальных клетках и эндотелии сосудов. В результате происходит презентация их собственных антигенов, что в конечном итоге приводит к деструктивному асептическому хо-

лангиту и повреждению эндотелия сосудов. Окончательным результатом этих процессов является уничтожение междольковых желчных протоков [33].

Другим механизмом патогенеза является активация цитокинов, которая происходит при повреждении эпителиоцитов внутрипеченочных желчных протоков. Такие цитокины, как трансформирующий фактор роста (TGF-β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), в свою очередь активируют клетки Ито, которые являются основным источником коллагена в печени. Таким образом, можно предположить, что сигнализация из поврежденных эпителиальных клеток желчных протоков может инициировать процесс фиброобразования [20].

Третьим механизмом в развитии билиарной атрезии является патогенное действие гидрофобных желчных кислот. Было показано, что в печени человека с холестатическими болезнями накапливается хенодеоксихолевоая кислота и ее конъюгаты. Накопление хенодеоксихолевоой кислоты и ее производных при холестазах может быть важным фактором повреждения гепатоцитов. В высоких концентрациях она может вызывать некроз клеток печени, а в низких – апоптоз гепатоцитов [24].

В последние годы уделяется большое внимание иммунным механизмам патогенеза билиарной атрезии. Рассматривают три варианта иммунного воздействия на эпителий билиарного дерева при атрезии желчных протоков: Т-клеточное воспаление, активация макрофагов и аутоиммунное воспаление. Активированные эффекторные Т-лимфоциты вырабатывают цитокины, которые могут напрямую повредить клетки эпителия или косвенно повредить их через стимуляцию других клеток иммунной системы. Исследования показали, что развитие билиарной атрезии связано с активацией Th1-клеток билиарного тракта. Иммунные клетки при билиарной атрезии производят Ил-12, ИФН-γ, IL-2 и TNF-α. Этот воспалительный профиль является уникальным для билиарной атрезии и не встречается при других холестатических заболеваниях у новорожденных детей [33].

В публикации M. Davenport et al. [15] было показано, что портальные тракты больных билиарной атрезией содержат макрофаги. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания макрофагов связана с их активацией, при которой происходит увеличение количества лизосом в цитоплазме. Проникновение значительного количества макрофагов в портальные тракты коррелирует с плохим прогнозом у больных, которым не была выполнена portoэнтеростомия. Если после такой операции происходит накопление макрофагов, то это является свидетельством ее неблагоприятного исхода [15].

Предполагают, что в патогенезе билиарной атрезии определенную роль могут играть аутоиммунные

атаки, направленные на желчные протоки. Не исключено, что инициатором аутоиммунных процессов в желчных протоках может быть гипотетический холангиотропный вирус, который приводит к изменению свойств антигенов эпителиальных клеток желчных протоков. Эти измененные антигены будут распознаны иммунной системой в качестве «чужих», что приведет к стойкому аутоиммунно-опосредованному повреждению желчных протоков. Возможен и другой механизм аутоиммунного повреждения эпителиальных клеток желчных протоков – перекрестное реагирование противовирусных антител с антигенами желчных эпителиоцитов [32, 33].

Морфология. Патоморфологическое исследование биоптатов печени является наиболее точным методом ранней диагностики билиарной атрезии, что имеет большое значение для успешного исхода оперативного лечения. Такого мнения придерживаются многие авторы [7, 13, 16, 17]. Balistreri et al. [7] считают, что в отличие от биопсийного метода лапароскопия не играет никакой роли в оценке проходимости просвета желчных протоков и билиарную атрезии невозможно диагностировать с помощью лапароскопии. Dehghani et al. обследовали 19 пациентов с желчной атрезией (возраст 64 ± 18 дней) с использованием различных методов [16]. Их диагностическая точность выглядит следующим образом: биопсия печени – 96,9%; клиническое обследование – 70,8%, ультразвуковое исследование – 69,2%; гепатобилиарная сцинтиграфия – 58,5% и изучение ферментов печени – 50,8%. По данным авторов, чрескожная биопсия печени имеет высокую диагностическую ценность не только при билиарной атрезии, но и при других причинах холестаза. Для точной диагностики большое значение имеет адекватность биоптата печени. Balistreri et al. показали, что чрескожная биопсия печени имеет диагностическую точность только при наличии в биоптате не менее 5–7 портальных трактов [7].

Общая патогистологическая картина характеризуется воспалительным повреждением наружных и внутрипеченочных желчных протоков, склерозом их стенок, сужением и облитерацией просветов [39, 48]. К наиболее характерным изменениям печени при билиарной атрезии относятся: 1) застой желчи в гепатоцитах и желчных протоках; 2) пролиферация желчных протоков; 3) гигантская трансформация клеток; 4) портальный и перилубулярный отек и фиброз [7].

При билиарной атрезии выраженность морфологических изменений в печени зависит от возраста ребенка. А.В. Дегтярева [2] установила, что в биоптатах печени степень выраженности холестаза, пролиферации желчных протоков и фиброза была незначительной у детей одного месяца, но значительно нарастала к трем месяцам жизни. В работе

Desmet et al. [17] также было показано, что гистологическая картина печени при атрезии наружных желчевыводящих протоков варьирует в зависимости от того, в каком возрасте была выполнена биопсия. У детей в возрасте до 80 дней в биоптате печени обычно бывают облитерация желчных протоков, их пролиферация, очаговый портальный отек и лобулярный холестаз. Кроме того, встречаются многоядерные гигантские гепатоциты. В биопсийном материале детей старше 80 дней имеется уменьшение пролиферации желчных протоков и может развиваться дуктопения. По данным Azar et al. [6], у некоторых детей с билиарной атрезией в возрасте менее 6–9 нед. в биоптате печени может не быть типичной пролиферации желчных протоков.

По данным Roy et al. [39], на момент постановки диагноза «билиарная атрезия» внепеченочные протоки представляют собой фиброзную ткань, диффузно инфильтрированную лимфоцитами, тогда как вокруг внутрипеченочных желчных протоков имеется смешанный клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, при этом преобладают лимфоциты. При эмбриональной форме билиарной атрезии одним из компонентов является порок развития дуктальных пластинок. Он также встречается при других врожденных заболеваниях печени, таких как врожденный фиброз печени, синдром Кароли. Порок развития дуктальных пластинок определяется как сохранение избытка эмбриональных желчных протоков в портальных трактах. Пациенты с этим пороком отличаются ранним прогрессированием фиброза печени [39].

Awasthi et al. [5] находили порок развития дуктальных пластинок у 51% пациентов с атрезией внепеченочных желчных протоков. Однако Roy et al. [39] выявили данный признак только у 14% пациентов, объясняя это тем, что отсутствует четкое определение этого порока, позволяющего отличить его от пролиферации желчных протоков.

Yamaquti и Patricio [48] изучали морфологические особенности внутрипеченочных желчных протоков у детей с атрезией наружных желчевыводящих путей. Материалом исследования были 35 образцов печени детей с билиарной атрезией. Облитерация внутрипеченочных желчных протоков была выявлена у 42,86% детей, уменьшение количества желчных протоков – у 20%, порок развития дуктальных пластинок – у 28,57%, порок развития дуктальных пластинок, сочетающийся с дуктопенией – у 8,57% детей. Средний наружный диаметр междольковых желчных протоков у детей с билиарной атрезией был меньше, чем в норме. Следует отметить, что среди четырех пациентов с билиарной атрезией, у которых преобладала дуктопения, диаметр оставшихся желчных протоков был наименьшим.

При исследовании морфологии печени при билиарной атрезии патологу чрезвычайно важно иметь информацию о том, проводилась или нет операция Kasai, так как от сроков ее выполнения зависит степень патологических изменений в биоптате или удаленной печени при трансплантации. Портоэнтеростомия может восстановить отток желчи максимум у 80% пациентов, которые были прооперированы в срок до 60 дней с момента рождения. После 60-дневного возраста эффективность операции постепенно снижается. Дополнительными предикторами неблагоприятного исхода являются такие данные исследования биоптатов печени, как поражение внутрипеченочных желчных протоков, наличие цирроза печени и отсутствие билиарных протоков в области ворот печени [35, 39].

Mask [32] отмечает, что, несмотря на успешную операцию, прогрессирующее воспаление и фиброз внутрипеченочных желчных протоков в той или иной степени развивается у большинства пациентов. Поэтому 70–80% больным с билиарной атрезией в конечном счете требуется трансплантация печени, примерно половине из них – в течение первых двух лет жизни [12].

После операции Kasai с успешным созданием оттока желчи периодические приступы восходящего бактериального холангита могут внести свой вклад в повреждение желчных протоков и привести к повторной их облитерации [7, 30].

Schweizer [40], исследовав 108 пациентов с внепеченочной желчной атрезией, которым была выполнена операция Kasai, заключает, что эффективность операции зависит от возраста пациента на момент операции и уровня фиброза печени. Фиброз на уровне триад Глиссона (на момент проведения хирургического вмешательства) может являться причиной отсутствия оттока желчи и прогрессирования фиброза печени.

Результаты портоэнтеростомии напрямую зависят от размера остатков желчных протоков, определяемых в воротах печени. Schweizer [40] показал, что размеры желчных протоков в воротах печени более 400 мкм коррелируют с хорошими результатами операции. Значительное повреждение гепатоцитов, о чем свидетельствует нарушение лобулярного строения и гигантская трансформация гепатоцитов, ассоциируется с плохим исходом операции.

По мнению Roy et al. [39], наличие билиарных протоков более 150 мкм, выстланных цилиндрическим эпителием, связывают с хорошими результатами операции. Было исследовано 37 биоптатов, полученных из ворот печени во время выполнения портоэнтеростомии. У 28 пациентов (75,67%) желчные протоки имели размер меньше 150 мкм, у 60,71% пациентов были плохие результаты лечения. Для сравнения: в группе пациентов, у которых

билиарные протоки были более 150 мкм, зарегистрирована лучшая выживаемость (66,7%).

Прогноз. До внедрения в 1959 г. в клиническую практику Могіо Kasai портоэнтеростомии летальность детей с атрезией желчных протоков достигала 90%, а продолжительность жизни в среднем составляла полтора года [21, 35]. Прогноз пациентов с билиарной атрезией изучали и продолжают изучать многие авторы [12, 30, 31, 35]. Он зависит от многих факторов, наибольшее значение из которых имеет форма заболевания, вид операции и возраст пациентов.

Пациенты с эмбриональной формой билиарной атрезии имеют более тяжелое течение заболевания и худшие результаты портоэнтеростомии, несмотря на раннее вмешательство [12, 39].

Ранее после портоэнтеростомии одногодичное выживание пациентов с перинатальной формой билиарной атрезии составляло 39% (440 пациентов). Пятилетнее выживание детей после проведенной портоэнтеростомии составляло 33, $9 \pm 2,5\%$, а 10-летнее – 29, $3 \pm 2,6\%$. Ранний возраст на момент операции коррелировал с лучшим прогнозом [12]. По данным других авторов, 10-летнее выживание колебалось в диапазоне 23–43%, в среднем 31% [29, 34].

Позднее выживание пациентов после операции Kasai существенно не изменилось. Так, Lai et al. [31] отметили, что 5-летнее и 10-летнее выживание пациентов после операции Kasai составило 34,8% (49/141) и 30,5% (43/141) соответственно. Если операция выполнялась до 60-дневного возраста, результаты были 44,8% (26/58) и 39,7% (23/58) соответственно. Таким образом, долгосрочное выживание пациентов в какой-то степени может быть улучшено, если портоэнтеростомия осуществляется рано – до 60 дней жизни пациента.

Однако Jung et al. [27], изучив долгосрочный прогноз 32 детей с билиарной атрезией, которым была выполнена портоэнтеростомия, установили, что 10-летнее выживание после операции было 76,2%. Из 32 пациентов четыре умерли от печеночной недостаточности, сепсиса и неизвестных причин, а другим четырем пациентам была выполнена трансплантация печени. Девятнадцать (59,4%) больных живы более 10 лет. Таким образом, эти данные о долгосрочной выживаемости позволяют предположить, что портоэнтеростомия по-прежнему рассматривается как первый этап лечения у больных с билиарной атрезией.

Ранее общее 5-летнее и 10-летнее выживание пациентов после трансплантации печени составляло 70 и 68% соответственно. Оно мало зависело от предшествующей портоэнтеростомии. Более половины (54%) пациентов, проживших более 10 лет, нуждались в трансплантации печени [12]. В настоя-

шее время 10-летнее выживание детей с билиарной атрезией, которым выполнялась трансплантация печени, достигает 90% [8].

Давно установлено, что после перенесенной портэнтеростомии выполнение трансплантации печени связывают с некоторыми трудностями вследствие развития послеоперационных спаек, которые увеличивают риск кровотечения и перфорации кишечника. Поэтому желателен делать трансплантацию печени, не прибегая к операции Kasai [28].

Alexopoulos et al. [4] проанализировали влияние предшествующей портэнтеростомии на результаты трансплантации печени у 134 детей с билиарной атрезией с 1995-го по 2008 г. Из них 22 пациентам была выполнена трансплантация печени без предшествующей портэнтеростомии (группа А), и 112 пациентам – последовательное лечение: операция Kasai и в дальнейшем трансплантация печени. Пациенты с предшествующей портэнтеростомией были разделены на две группы: группа В – необходимость трансплантации печени в течение первого года жизни, группа С – трансплантация печени после первого года жизни. Пациенты в группе В имели значительно более высокую частоту послеоперационной бактериемии и сепсиса ($p < 0,05$), а также более низкие показатели выживания. Однолетнее выживание пациентов и выживание трансплантата были следующими: А – 100%, В – 81%, С – 96% и А – 96%, В – 79%, С – 96% соответственно. Авторы считают, что дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление пациентов с высоким риском (группа В), которым должна быть выполнена трансплантация печени без предшествующей операции Kasai, так как у них повышенный риск посттрансплантационной бактериемии, сепсиса и смерти после неудачной портэнтеростомии.

В настоящее время хирургическое лечение обычно включает в себя два этапа: операция Kasai – паллиативная портэнтеростомия, осуществляемая в неонатальном периоде, и последующая трансплантация печени [36, 37, 46]. Однако предпочтительнее выполнять одноэтапное лечение – трансплантацию печени [1, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из данных литературы, можно утверждать, что билиарная атрезия по этиологии является гетерогенным заболеванием. При эмбриональной форме основным этиологическим фактором являются генетические нарушения, приводящие к патологическому морфогенезу билиарного дерева, хотя могут быть вовлечены и другие факторы. Эта форма характеризуется синдромными проявлениями. Перинатальная форма заболевания является изолированной, в ее возникновении, возможно, принима-

ют участие несколько этиологических факторов. Патогенез билиарной атрезии сложен и до конца не изучен.

Морфологические проявления в печени при билиарной атрезии имеют особенности в зависимости от формы заболевания, возраста детей и наличия предшествующей портэнтеростомии, что требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. М.: Мед. информационное агентство, 2008. 246 с.
2. 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.
3. Цирульникова О.М., Гомье С.В. Трансплантация печени / Под ред. Н.А. Мухина // Практическая гепатология. М.: Проект «МБ», 2004. С. 237–244.
4. Alexopoulos S.P., Merrill M., Kin C. et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: Early failure adversely affects outcome // *Pediatr. Transplant.* 2012. Vol. 16. P. 373–378.
5. Awasthi A., Das A., Srinivasan R., Joshi K. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver // *Histopathology.* 2004. Vol. 45. P. 260–267.
6. Azar G., Benecck D., Lane B. et al. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 34. P. 212–215.
7. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H. et al. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium // *Hepatology.* 1996. Vol. 23. P. 1682–1692.
8. Baumann U., Ure B. Biliary atresia // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012.
9. Broniszczak D., Apanasiewicz A., Czubkowski P. et al. Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome // *Ann. Transplant.* 2011. Vol. 16. P. 14–17.
10. Caudle S.E., Katzenstein J.M., Karpen S., Valérie M. Developmental Assessment of Infants with Biliary Atresia: Differences between Males and Females // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012.
11. Chardot C. Biliary atresia // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006. Vol. 1. P. 1–28.
12. Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N. et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996 // *Hepatology.* 1999. Vol. 30. P. 606–611.
13. Chardot C., Debray D. Biliary atresia: a condition requiring urgent diagnosis and treatment // *Arch. Pediatr.* 2011. Vol. 18. P. 476–481.
14. Davenport M. Biliary atresia // *Semin. Pediatr. Surg.* 2005. Vol. 14. P. 42–48.

15. *Davenport M., Gonde C., Redkar R. et al.* Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 36. P. 1017–1025.
16. *Dehghani S.M., Haghighat M., Imanieh M.H., Geramizadeh B.* Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 5893–5896.
17. *Desmet V.J., Rosai J.* From Liver, Non-neoplastic Diseases // Rosai J., ed. *Ackerman's Surgical Pathology.* 2004. P. 949–950.
18. *Drut R., Drut R.M., Gomez M.A. et al.* Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998. Vol. 27. P. 530–535.
19. *Fischler B., Ehrnst A., Forsgren M. et al.* The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998. Vol. 27. P. 57–64.
20. *Friedman S.L., Roll F.J., Boyles J., Bissel D.M.* Hepatic lipocytes: the principal collagen-producing cells of normal rat liver // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1985. Vol. 82. P. 8681–8685.
21. *Garcia A.V., Cowles R.A., Kato T., Hardy M.A.* Morio Kasai: a remarkable impact beyond the Kasai procedure // *J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47. P.1023–1027.
22. *Glaser J.H., Balistreri W.F., Morecki R.* Role of reovirus type 3 in persistent infantile cholestasis // *J. Pediatr.* 1984. Vol. 105. P. 912–915.
23. *Ho C.W., Shioda K., Shirasaki K. et al.* The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 16. P. 53–60.
24. *Hofmann A.F., Popper H.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Lancet.* 1987. Vol. 2. P. 398–399.
25. *Houwen R.H., Kerremans I., van Steensel-Moll H.A. et al.* Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany // *Z. Kinderchir.* 1988. Vol. 43. P. 68–71.
26. *Howard E.N., Stringer M.D., Colombani P.M.* Surgery of the Liver, Bile duct and Pancreas in Children. London: Arnold, 2002. 572 p.
27. *Jung E., Park W.H., Choi S.O.* Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy // *J. Korean. Surg. Soc.* 2011. Vol. 81. P. 271–275.
28. *Kalayoglu M., Stratta R.J., Sollinger H.W.* Liver transplantation in infants and children // *J. Pediatr Surg.* 1989. Vol. 24. P. 70–76.
29. *Karrer F.M., Bensard D.D.* Neonatal cholestasis // *Semin. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 9. P. 166–169.
30. *Kumagi T., Drenth J.P., Guttman O. et al.* Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: a collaborative multicentre clinic review // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. P. 510–518.
31. *Lai H.S., Chen W.J., Chen C.C. et al.* Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year period // *Chang. Gung. Med. J.* 2006. Vol. 29. P. 234–239.
32. *Mack C.L.* The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease // *Semin. Liver Dis.* 2007. Vol. 27. P. 233–242.
33. *Mack L.M., Sokol R.J.* Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia // *Pediatric Research.* 2005. Vol. 57. P. 87–94.
34. *Matsuo S., Suita S., Kubota M., Shono K.* Long-term results and clinical problems after portoenterostomy in patients with biliary atresia // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1998. Vol. 8. P. 142–145.
35. *McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A.* The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 25–29.
36. *Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B.M. et al.* Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia // *J. Laparoendosc. Adv. Surg.* 2012. Vol. 22. P. 408–411.
37. *Pakarinen M.P., Rintala R.J.* Surgery of biliary atresia // *Scand. J. Surg.* 2011. Vol. 100. P. 49–53.
38. *Riepenhoff-Talty M., Gouvea V., Evans M.J. et al.* Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia // *J. Infect. Dis.* 1996. Vol. 174. P. 8–15.
39. *Roy P., Chatterjee U., Ganguli M. et al.* A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2010. Vol. 53. P. 101–105.
40. *Schweizer P.* Extrahepatic bile duct atresia: how efficient is the hepatoporto-enterostomy? // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1998. Vol. 8. P. 150–154.
41. *Shalaby A., Makin E., Davenport M.* Classification of the biliary atresia phenotype // *Pediatr. Int.* 2010. Vol. 52.
42. *Silveira T.R., Salzano F.M., Donaldson P.T. et al.* Association between HLA and extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 16. P. 114–117.
43. *Smith B.M., Laberge J.M., Schreiber R. et al.* Familial biliary atresia in three siblings including twins // *J. Pediatr. Surg.* 1991. Vol. 26. P. 1331–1333.
44. *Soomro G.B., Abbas Z., Hassan M. et al.* Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? // *J. Pak. Med. Assoc.* 2011. Vol. 61. P. 281–283.
45. *Steele M.I., Marshall C.M., Lloyd R.E., Randolph V.E.* Reovirus 3 not detected by reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction analysis of preserved tissue from infants with cholestatic liver disease // *Hepatology.* 1995. Vol. 21. P. 697–702.
46. *Vries W., Langen Z.J., Groen H. et al.* Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008 // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 160. P. 638–644.
47. *Xu Y., Yu J., Zhang R.* The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China // *Clin. Pediatr.* 2012. Vol. 51. P.109–113.
48. *Yamaquti D.C., Patricio F.R.* Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. P. 759–765.
49. *Yoon P.W., Bresee J.S., Olney R.S. et al.* Epidemiology of biliary atresia: a population-based study // *Pediatrics.* 1997. Vol. 99. P. 376–382.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Готье С.В., Мнацаканян Д.С.

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

В статье представлен анализ данных научной литературы последних 20 лет о медикаментозной иммуносупрессии после ортотопической трансплантации печени у детей раннего возраста в свете особенностей иммунного ответа, фармакокинетики иммунодепрессантов у таких пациентов. Представлена современная концепция назначения различных протоколов иммуносупрессивной терапии ввиду развития осложнений (нефротоксичности, артериальной гипертензии, нейротоксичности, увеличения риска развития инфекционных осложнений, возникновения посттрансплантационных лимфопролиферативных нарушений, метаболических и косметических побочных эффектов) у детей после трансплантации печени. Рассмотрены различные возможности ранней отмены стероидов, минимизации применения ингибиторов кальциневрина в посттрансплантационном периоде у детей.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммунный ответ, ингибиторы кальциневрина.

MEDICAMENTAL IMMUNOSUPPRESSION IN EARLY AGE PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

Gautier S.V., Mnatsakanyan D.S.

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

The article presents analysis of scientific literature of the last 20 years about medicamental immunosuppression in early age pediatric liver recipients in view of immune response characteristics and immunosuppressive drugs pharmacokinetics in such patients. The modern concept of immunosuppressive therapy protocol choice in pediatric liver recipients depending on complications development (nephrotoxicity, arterial hypertension and neurotoxicity, the high risk of infectious complications, post-transplant proliferative disorders, metabolic and cosmetic side effects) is presented. Different opportunities of early steroid withdrawal, calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients are covered.

Key words: liver transplantation, immune response, calcineurin inhibitor.

Ортотопическая трансплантация печени у детей является единственным методом лечения терминальных стадий заболевания этого органа и позволяет дать возможность дальнейшему здоровому росту и развитию детского организма. В 1967 г. Томасу Старлзу удалось впервые провести успешную трансплантацию печени ребенку [2]. За период с 1967-го по 1980 г. уровень выживания детей после трансплантации печени составлял только 25–30% [9, 16]. Широко в клиническую практику операция была внедрена в 80-е годы прошлого столетия в связи с открытием надежного селективного иммуносупрессивного препарата «Циклоспорин А», что по-

зволило улучшить выживание пациентов [4, 8, 10]. С этого времени трансплантация печени уверенно завоевала прочные позиции в мире в качестве лечения пациентов, в том числе и детей, с неизлечимыми заболеваниями печени. В свете современного развития клинической трансплантологии в педиатрии основной акцент делается на уменьшение послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни реципиентов, что наиболее тесным образом связано с динамичным развитием и изменениями в тактиках ведения иммуносупрессивной терапии. Выбор протокола иммуносупрессивной терапии зависит от различных факторов: вида донорского

Статья поступила в редакцию 22.06.12 г.

Контакты: Мнацаканян Давид Сосович, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.
Тел. 8-985-230-22-05, e-mail: biomircera@gmail.com

органа, совпадения по группе крови, степени тканевой совместимости, качества трансплантата и исходного состояния реципиента. Говоря про иммуносупрессивную терапию у детей, нельзя не учитывать особенности иммунного ответа у детей. Отличием иммунной системы очень маленьких детей является незрелость Т- и В-лимфоцитов. Воздействие различных антигенов на первом году жизни вызывает первичный иммунный ответ, проявляющийся повышением синтеза антител класса IgM. Постепенно происходит переключение гуморальных реакций иммунного ответа на синтез антител класса IgG. К концу первого года жизни в крови имеется примерно 50–60% количества IgG и только около 30% IgA от средних значений у взрослых. К концу второго года жизни содержание IgM и IgG составляет уже около 80% значений взрослых, а IgA – около 40%. Содержание IgM достигает уровня такового у взрослых к 3–5 годам. Секреторные иммуноглобулины класса А и секреторный фрагмент Sc полностью отсутствуют у новорожденных и появляются после 3-го мес. жизни. Но на протяжении первых четырех лет жизни их концентрация в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых. Это дает основание говорить о недостаточности в первые годы жизни системы местного иммунитета [1]. Считается, что супрессорная активность иммунной системы сохраняется по отношению к лимфоцитам матери на протяжении всего первого года жизни. Она является физиологичной и направлена на предупреждение тяжелой иммунокомплексной патологии, неизбежной при контакте новорожденного с огромным числом антигенов. Эта особенность детей до первого года жизни может иметь значение при выполнении им трансплантации части печени матери как от живого родственного донора [5]. Реакция отторжения остается одной из ведущих причин развития дисфункции трансплантата. Недооценка этого осложнения может привести к потере трансплантата, в то время как гипердиагностика с неоправданным увеличением доз иммуносупрессивной терапии способствует развитию тяжелых инфекционных процессов [2, 3]. В настоящее время в клинической практике компонентами стандартного протокола иммуносупрессии в педиатрии после трансплантации печени являются следующие типы препаратов: ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус); кортикостероиды, цитостатики (ингибиторы биосинтеза пуринов: микофеноловая кислота, мофетил микофенолат); гуманизированные моноклональные антитела – антагонисты рецепторов ИЛ-2) (даклизумаб, базиликсимаб)

Открытие ЦсА – ингибитора активации и пролиферации Т-лимфоцитов было первым крупным событием в области фармакологии трансплантации. На ранних этапах применения циклоsporина у детей

выяснилась необходимость назначения более высоких доз по сравнению со взрослыми, чтобы достичь терапевтических уровней концентрации циклоsporина. По мере увеличения возраста снижается как клиренс циклоsporина, так и объем его распределения. Разработка микроэмульсии циклоsporина (неорала) стала эффективным способом повышения фармакокинетических показателей циклоsporина. Конверсия с оригинального препарата циклоsporина на неорал в пропорции 1:1 у детей после трансплантации печени со стабильной функцией трансплантата приводит к значительному увеличению суммарной экспозиции циклоsporина. Значительно лучшая биодоступность неорала была доказана и на ранних сроках после трансплантации печени у детей. У детей с выраженным синдромом мальабсорбции жиров быстрее достигается терапевтическая концентрация циклоsporина при меньших дозах микроэмульсии циклоsporина [14, 15]. Поэтому лучшая биодоступность неорала должна учитываться при конверсии на данную форму препарата у детей без признаков мальабсорбции. Такролимус (ранее известный как FK-506) – иммуносупрессант, полициклический макролид, продуцируемый *Streptomyces tsukubaensis*. Фармакокинетика такролимуса у детей характеризуется рядом общих свойств с циклоsporином. Такролимус, как и циклоsporин, подвергается первичной метаболизации в печени с помощью системы цитохрома P450A3. Различия между дозами такролимуса, вводимого внутривенно, для детей и взрослых не столь велики, но все же отмечено, что требуется двукратное увеличение внутривенной дозы такролимуса у детей в сравнении со взрослыми. Одним из объяснений таких различий в фармакокинетике такролимуса у детей и взрослых является нарушение кишечной абсорбции препарата у детей. В противоположность циклоsporину, такролимус отличается относительно высоким клиренсом, который, в свою очередь, зависит от объема безлипопротеиновой фракции плазмы. У детей период полужизни такролимуса в два раза короче по сравнению со взрослыми, скорость клиренса препарата в 2–4 раза выше, объем распределения в 1,8 раза выше в раннем посттрансплантационном периоде [6]. При назначении такролимуса внутрь некоторым детям требуется более длительный период для накопления препарата, у других, наоборот, быстро достигается необходимый терапевтический уровень. Различия скорости опорожнения желудка или неспособность такролимуса растворяться в желудочном содержимом могут объяснять вариабельность фармакокинетических показателей у детей. Абсорбция такролимуса в отличие от циклоsporина не зависит от присутствия желчи в просвете кишечника, поэтому дренирование желчных протоков не оказывает влияния на уровень концентрации та-

кролимуса в крови. При введении такролимуса в клиническую практику наблюдалась похожая ситуация, что и с циклоспорином: было обнаружено, что для детей, особенно до 5 лет, необходимы намного большие дозы такролимуса (вплоть до 5-кратных), чем для взрослых, для достижения целевой терапевтической концентрации препарата в крови. Так, в одном отчете сообщается, что средняя доза такролимуса для детей составила 0,46 мг/кг/день по сравнению с дозой для взрослых 0,13 мг/кг/день. Интересные результаты получены при исследовании детей – реципиентов части печени от живого родственного донора: обнаружено, что фармакокинетика такролимуса зависит от возрастных характеристик донора, а не реципиента. Известно, что детям, получившим детские трансплантаты, требуется 2–5-кратное увеличение взрослой дозы такролимуса для достижения тех же терапевтических уровней. В то же время у детей – реципиентов части печени от взрослых предполагается необходимость меньшего увеличения дозы [13].

Результаты первого проспективного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего применение такролимуса и циклоспорина, были опубликованы в 1995 г. [16]. В этом открытом мультицентровом исследовании 50 реципиентов-детей после трансплантации печени не было выявлено значимой разницы в однолетнем выживании трансплантатов и пациентов, получавших циклоспорин и такролимус, однако выживаемость трансплантатов без возникновения отторжения была выше у пациентов, получавших такролимус (рис.).

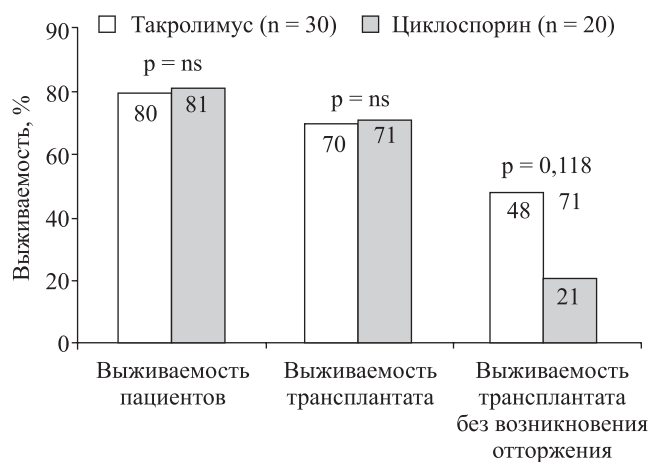


Рис. Годовое открытое проспективное рандомизированное мультицентровое исследование в США: сравнение такролимуса и циклоспорина

Cao, Cox et al. (LLUMC, California, 1999) проводили исследование, включавшее 218 детей после ортотопической трансплантации печени, среди которых 58,7% (128/218) – дети до 2 лет. Всем детям

проводилась индукционная терапия антителами и поддерживающая иммуносупрессивная терапия циклоспорином и глюкокортикостероидами или такролимусом и глюкокортикостероидами. При сравнении групп было выявлено, что частота острого отторжения (по результатам биопсии) в группе, получавшей циклоспорин (n = 147), составила 62,6% (92/147), а в группе, получавшей такролимус (n = 71) – 50,9% (36/71) частота хронического отторжения – 10,9% на фоне терапии циклоспорином (16 из 147) и один случай на фоне терапии такролимусом. 29 пациентов были переведены с циклоспорина на такролимус для купирования криза отторжения, и еще 28 детям была выполнена конверсия с циклоспорина на такролимус по другим причинам. Необходимо указать, что данные по частоте отторжения основываются на результатах биопсии, клинически острое отторжение развивается у меньшего числа пациентов, но в данном исследовании важным является подтверждение более частого развития острого отторжения на фоне терапии циклоспорином. Через один год после трансплантации глюкокортикостероиды были отменены у 27,2% (40/147) пациентов, находящихся на терапии циклоспорином, и 57,7% (41/71) пациентов, находящихся на терапии такролимусом. Частота посттрансплантационных лимфолифферативных заболеваний (PTLD), ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр, составила 2% (2/90) в группе детей, получавших в качестве стартовой иммуносупрессивной терапии циклоспорин, 7% (5/71) – в группе детей, получавших такролимус, и 12% (7/57) – у детей, переведенных с циклоспорина на такролимус. В своем анализе данных 2291 ребенка раннего возраста после трансплантации печени (регистр SPLIT) Shepherd с коллегами проводили анализ развития смертельных исходов ввиду отторжения и инфекционных осложнений двух наиболее частых и тяжелых событий в трансплантации органов [18].

Таким образом, результаты множества исследований, длительных наблюдений и анализа общего состояния детей после пересадки печени в раннем и последующем посттрансплантационном периоде показали, что прием такролимуса является более эффективным в предотвращении развития острого и хронического отторжения и более безопасным при длительном применении, нежели использование циклоспорина А. Глюкокортикостероиды (ГК) при трансплантации органов используются уже более 45 лет и по сей день являются препаратом выбора в лечении отторжения трансплантата. Однако применение ГК у детей после трансплантации печени ограничивается возникновением ряда возможных осложнений: замедление роста, артериальная гипертензия, панкреатиты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, плохое заживление ран,

психопатологические состояния как в раннем, так и более отдаленном сроке после аллотрансплантации.

В ранних исследованиях сообщается о безопасности отмены глюкокортикостероидов и положительном влиянии отмены на динамику роста. Такролимус в отличие от циклоспорина обладает стероидоимитирующим эффектом, что связано с особенностями его внутриклеточного механизма действия. В результате такролимус существенно снижает потребность в кортикостероидах и на этапе поддерживающей иммуносупрессии может применяться в сочетании с минимальными дозами кортикостероидов. Стероидимитирующее действие такролимуса частично объясняет эффективность бесстероидных режимов иммуносупрессии, основанных на такролимусе. Более того, в комбинированной терапии с микофенолатами такролимус повышает концентрацию микофеноловой кислоты в плазме крови примерно на 1/3, что увеличивает общий иммуносупрессивный эффект данной комбинации и позволяет назначать более низкие дозы микофенолатов [19].

В центральном пилотном исследовании, посвященном развитию бесстероидных иммуносупрессивных протоколов у детей после трансплантации печени, проводился сравнительный анализ пациентов ($n = 20$), получавших базиликсимаб и такролимус, с контрольной группой ($n = 20$), принимавшей такролимус и стероиды [17]. По данным исследования, в течение года после трансплантации у пациентов, получавших иммуносупрессивный протокол без использования гормонов, реже отмечалось развитие кризов отторжения по сравнению с контрольной группой (25% vs 50% соответственно, $p = 0,05$). Также средний рост был выше у детей, получавших базиликсимаб и такролимус, в сравнении с группой пациентов, принимавших гормоны.

Vo Thi Diem et al. [20] проводили анализ 109 реципиентов (возраст 4,8 мес. – 4,5 года), наблюдавшихся по меньшей мере в течение 12 мес., у которых была полная отмена гормональной терапии. Пациенты были распределены по трем группам, согласно применявшимся ингибиторам кальциневрина: циклоспорин А (25 пациентов), микроэмульсии циклоспорина (25 пациентов) и такролимус (59 пациентов). Полная отмена гормональной терапии проводилась в три этапа (постепенное снижение до заместительной терапии в 0,25 мг/кг/день с дальнейшей полной отменой). По результатам обследования было выявлено: в течение наблюдения не было случаев хронического отторжения, гибели реципиента или трансплантата; отмечалась тенденция к более низкому уровню дозировок препаратов – ингибиторов кальциневрина; отход от гормональной терапии легче наблюдался у пациентов,

получавших такролимус, в сравнении с группами пациентов, получавших циклоспорин или неорал; физический рост и развитие, уровень клубочковой фильтрации и показатели уровня холестерина достоверно были значительно лучше у пациентов, получавших такролимус. Это ретроспективное исследование противоречит более ранним питсбургским наблюдениям, в которых было показано, что около 22% детей, которым были отменены гормоны при терапии такролимусом, впоследствии нуждались в возврате гормональной терапии ввиду развития острого отторжения или почечной дисфункции.

Reding et al. [17] в своем исследовании, посвященном посттрансплантационному ведению детей без гормональной терапии, обследовали около 20 детей, получавших после трансплантации печени только индукцию базиликсимабом и последующую монотерапию такролимусом. Согласно данным авторов, в течение года наблюдения не было случаев гибели трансплантата и пациентов, отсутствие острых кризов отторжения составляло 75% в группе пациентов, не получавших стероиды, и 50% в контрольной группе. У детей, не получавших гормональную терапию, отмечалась достоверно более низкая частота возникновения артериальной гипертензии и более высокий уровень физического роста и развития в течение первого года после трансплантации.

Данные результаты ведения пациентов без применения кортикостероидов и с использованием в качестве индукции ингибиторов интерлейкина-2, являются весьма оптимистичными, но в настоящий момент недостаточными и требующими дальнейшего исследования. Широкое использование ингибиторов кальциневрина, циклоспорина и такролимуса в течение последних 25 лет у детей после трансплантации печени ярким образом улучшило показатели выживаемости трансплантатов и пациентов, значительно уменьшив частоту развития острого и хронического отторжения. Однако длительное применение этих препаратов влечет к развитию нефротоксичности и других возможных осложнений, таких как системная артериальная гипертензия, нейротоксичность, увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, метаболические и косметические побочные эффекты также остаются актуальными в настоящее время. В связи с этим возможными представляются три тактики ведения терапии: уменьшение дозировки CNI, постепенный уход и полный отказ от использования ингибиторов кальциневрина. Это становится возможным за счет добавления к иммуносупрессивным протоколам препаратов, не являющихся ингибиторами кальциневрина, таких как микофенолаты или сиролимус, и использование моноклональных антител. В на-

стоящее время применяются мифетил микофенолат (селл-септ) и натриевая соль микофеноловой кислоты (майфортик). Несмотря на то что данные препараты довольно часто используются у детей после трансплантации, количество исследований, посвященных фармакокинетике основного компонента микофеноловой кислоты у детей, невелико.

Marion et al. [7] применяли ММФ для уменьшения воздействия ингибиторов кальциневрина у 14 детей-реципиентов после трансплантации печени со стабильной функцией трансплантата и уровнем клубочковой фильтрации (GFR) < 80 мл/мин/1,73 м². Дозировка приема ингибиторов кальциневрина в дальнейшем снижалась для достижения концентрации препаратов в крови 25% от исходного уровня. Значения уровня клубочковой фильтрации оценивались после 6 и 12 мес., и среднее значение GFR было выше исходных показателей и составляло 52–69 и 73 мл/мин/1,73 м² после 6 и 12 мес. соответственно ($p < 0,001$). Побочные эффекты от применения микофенолатов включали в себя уменьшение количества лейкоцитов у двух детей и боли в спине у одного ребенка. После 24 мес. с момента начала приема микофенолатов все 14 детей находились в стабильном состоянии с удовлетворительной функцией трансплантата.

Уменьшение дозировок ингибиторов кальциневрина успешно достигается за счет уменьшения иммунной реактивности реципиента во время трансплантации (индукция) и в посттрансплантационном периоде у пациентов с признаками СNI токсичности. Иммуносупрессия в течение индукции и в раннем посттрансплантационном периоде играет ключевую роль в выживаемости трансплантата. В конце 80-х годов включение поли- и моноклональных антител в протоколы индукционной иммуносупрессивной терапии у детей после ОТП было остановлено из-за полученных результатов исследования препарата муромонаба-CD3 (ОКТ3), показавших отсутствие положительных долговременных эффектов. Позднее интерес к данной группе иммуносупрессантов возродился после появления химерных гуманизированных моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2, базиликсимаба и даклизумаба, которые обладают длительным периодом полужизни, не стимулируют выработку антиидиотипических антител и не сопровождаются синдромом высвобождения цитокинов. В настоящее время в иммуносупрессивных протоколах применяется только базиликсимаб.

Ganschow et al. [11] описывали долгосрочные результаты применения базиликсимаба в качестве индукции у детей после трансплантации печени в течение 22–46 мес. В исследуемой группе наблюдались 54 ребенка, которым двукратно вводился базиликсимаб при последующей терапии цикло-

спорином и преднизолоном, в контрольной группе пациенты получали циклоспорин и преднизолон. Выживаемость пациентов составляла 53/54 в исследуемой группе и 51/54 в контрольной. Частота развития острого отторжения трансплантата составляла 16,4% в исследуемой группе в сравнении с 53,7% в контрольной ($p < 0,001$). Стероидрезистентное отторжение развивалось у 4 пациентов в исследуемой группе против 6 пациентов в контрольной. При этом не было выявлено значимой разницы в частоте возникновения хронического отторжения и развития посттрансплантационных лимфопролиферативных нарушений (PTLD).

В исследовании в Брюсселе 50 реципиентов-детей в последующем послеоперационном периоде получали иммуносупрессивную терапию такролимусом и базиликсимабом без применения гормонов. Контрольную группу составили 34 ребенка, которые в посттрансплантационном периоде получали традиционный иммуносупрессивный протокол на основе такролимуса и стероидов. Контрольная и опытная группа сравнивались по таким критериям, как выживаемость пациентов и трансплантата, частота развития отторжения, инфекционные осложнения и рост. Трехлетняя выживаемость пациентов и трансплантатов в группе пациентов, получавших такролимус и базиликсимаб, составляла 96 и 94% против 91 и 88% в контрольной группе ($p = 0,380$ и $p = 0,370$ соответственно). Частота выживаемости трансплантата без возникновения отторжения в опытной группе составила 72 и 41% в контрольной группе ($p = 0,007$).

Таким образом, иммунопрофилактика базиликсимабом совместно с отказом от применения кортикостероидов видится довольно успешной в длительной перспективе [12]. Хотя эти наблюдения и показывают эффективность применения базиликсимаба в качестве индукции, для дальнейшего подтверждения необходимы рандомизированные контрольные исследования.

Таким образом, по данным современной литературы, посвященной трансплантации печени у детей, можно сказать, что трансплантация печени является эффективным радикальным способом лечения у детей с заболеваниями, ведущими к развитию острой и хронической печеночной недостаточности. Широкое использование ингибиторов кальциневрина, циклоспорина и такролимуса улучшило показатели выживаемости трансплантатов и пациентов, значительно уменьшив частоту развития острого и хронического отторжения. Однако длительное применение этих препаратов влечет к развитию нефротоксичности и другим возможным осложнениям (системная артериальная гипертензия, нейротоксичность, увеличение риска развития инфекционных осложнений, возникновение посттрансплан-

тационных лимфопролиферативных нарушений), метаболические и косметические побочные эффекты также остаются актуальными в настоящее время.

В свете современного развития клинической трансплантологии в педиатрии основной акцент делается на уменьшение послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни детей-реципиентов, что наиболее тесным образом связано с динамичным развитием и изменениями в тактиках ведения иммуносупрессивной терапии. Несмотря на большой прогресс в области детской трансплантологии, многие вопросы остаются не до конца изученными и требуют дальнейших исследований. Актуальными остаются вопросы, посвященные оптимизации течения раннего послеоперационного периода у детей, в свете назначения иммуносупрессивных препаратов в зависимости от этиологии цирроза печени, наличия сопутствующих заболеваний, степени родства и HLA-совместимости и других факторов в посттрансплантационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Галактионов В.Г.* Механизмы иммунитета в графической форме. М.: Медицина, 2000.
2. *Готье С.В.* Ортопическая трансплантация печени в лечении ее диффузных и очаговых заболеваний: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 346 с.
3. *Готье С.В., Баранов А.А., Каганов Б.С.* Трансплантация печени у детей: состояние проблемы // Российский педиатрический журнал. 2003. № 1. С. 39–44.
4. *Готье С.В., Поццов В.Н., Пчельников В.В.* и др. Анестезиологическое обеспечение родственной трансплантации печени у детей в возрасте до 2 лет // Материалы III международной конференции «Проблема безопасности в анестезиологии». 2009. С. 11.
5. *Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000.
6. *Agarwal A., Pescovitz M.D.* Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation // *Semin Pediatr Surg.* 2006 Aug. Vol. 15 (3). P. 142–152.
7. *Aw M.M., Samaroo B., Baker A.J. et al.* Calcineurin-inhibitor related nephrotoxicity–reversibility in paediatric liver transplant recipients // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. P. 746–749.
8. *Belghiti J., Panis Y., Sauvanet A. et al.* A new technique of side to side cava anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena cava occlusion // *Surgery, Gynecology and Obstetrics.* 1992. Vol. 175. P. 270–272.
9. *Bismuth H., Farges O., Samuel D. et al.* Past, present and future in liver transplantation immunosuppression // *Transplantation Proceedings.* 1992. Vol. 24 (4). P. 85–87.
10. *Calne R.Y., White D.J., Evans D.B. et al.* Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation // *British Medical Journal.* 1981. Vol. 282. P. 934–936.
11. *Ganschow R., Grabhorn E., Schulz A. et al.* Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* 2005. Vol. 9. P. 741–745.
12. *Gras J.M., Gerkens S., Beguin C. et al.* Steroid-free, tacrolimus- basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: Clinical and pharmacoeconomic study in 50 children // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14. P. 469–477.
13. *Magliocca J.F., Knechtle S.J.* The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation // *Transpl Int.* 2006. Vol. 19. P. 705–714.
14. *McDiarmid S.V.* Special considerations for Pediatric Immunosuppression after liver transplantation // *Transplantation of liver / [edited by] R.W. Busuttill, G.B. Klintmalm.* 2nd ed. 2005. P. 1235–1263.
15. *McDiarmid S.V., Anand R., Lindblad A.S.* SPLIT Research Group: Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada // *Pediatr. Transpl.* 2004. Vol. 8. P. 284–294.
16. *McDiarmid S.V., Busuttill R.W., Ascher N.L. et al.* FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 530–536.
17. *Reding R., Gras J., Sokal E. et al.* Steroid free liver transplantation in children // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 2068–2070.
18. *Shepherd R.W., Turmelle Y., Nadler M. et al.* Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 396–403.
19. *Turmelle Y.P., Nadler M.L., Anderson C.D. et al.* Towards minimizing immunosuppression in pediatric liver transplant recipients // *Pediatr. Transplantation.* 2009. Vol. 13. P. 553–559.
20. *Vo Thi Diem H., Sokal E., Janssen M. et al.* Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation: a long term follow-up study in 109 recipients // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (10). P. 1664–1670.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА И БИОПЛЕНКИ

Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.И., Цирульникова О.М.

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

В обзоре изложены данные литературы о значении образования биопленок условнопатогенными бактериями в хирургии. Представлены сведения о микробном составе биопленок, архитектуре и физиологии. Обращено внимание на значение микробных сообществ, образующих биопленки, в хирургии. Разбираются механизмы повышенной резистентности биопленочных бактерий по сравнению с планктонными. Приводятся данные литературы о процессах образования биопленок на внутрисосудистых катетерах и методы их ингибиции и протекции. Излагаются методы изучения образования и подавления биопленок *in vitro* и *in vivo* на медицинских устройствах. Обсуждаются различные биотехнологические приемы, основанные на использовании антиадгезивных, антисептических, биофизических средств и биопрепаратов, которые будут способствовать снижению и предупреждению инфекционных осложнений в хирургии и в трансплантологии.

Ключевые слова: микробные биопленки, хирургия, инвазивные устройства, антибиотикорезистентность.

NOSOCOMIAL INFECTION AND MICROBIAL BIOFILMS IN SURGERY

Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Romanova N.I., Tsiurulnikova O.M.

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

The review presents data on the role of biofilms formation by opportunistic microbes in surgery. It gives information about the microbial structure of biofilms, their architecture and physiology. The attention was paid to significant importance of microbial communities, which form biofilms in surgery. Mechanisms of increased resistance of biofilms bacteria are compared with plankton. The review includes literature data on the process of formation biofilms on intravascular catheters and methods of inhibition and protection. Methods of studying formation and inhibition of biofilms *in vitro* and *in vivo* are presented. Different biotechnology methods, based on using antiadhesive, antiseptic, biophysical resources and biomaterials are discussed.

Key words: microbial biofilms, surgery, invasive devices, resistance to antibiotics.

ВВЕДЕНИЕ

Существенное снижение эффективности антибактериальной терапии, наблюдаемое практически во всех областях клинической медицины, и значительное увеличение количества хронических инфекций, вызванных антибиотикорезистентной бактериальной популяцией, определяет настоятельную необходимость разработки новых альтернативных средств ингибиции и элиминации микроорганизмов, обладающих множественной резистентностью к антибактериальным препаратам. Несомненную значимость указанная проблема приобретает для

хирургических стационаров, и прежде всего, связанных с проведением высокотехнологичных операций. Среди перспективных научных направлений решения проблемы наиболее значимым представляется направление, связанное с углубленным изучением функциональных, биохимических, морфологических и иных свойств микроорганизмов, обладающих толерантностью к лекарственным препаратам. Публикации последних лет содержат углубленные сведения, касающиеся характера и свойств микроорганизмов, находящихся как в обычной, как правило, хорошо изученной планктонной форме,

Статья поступила в редакцию 22.06.12 г.

Контакты: Горская Елена Михайловна, д. м. н., ст. научный сотрудник бактериологической лаборатории.
Тел. 8-905-519-09-31, e-mail: egorskaya@mail.ru

так и существующих в виде микробных сообществ – микробных биопленок. К настоящему времени известно достаточное количество фактов, свидетельствующих в пользу того, что эффект множественной резистентности микрофлоры к стрессорным воздействиям и в частности низкая чувствительность к антибактериальным препаратам связаны прежде всего с существованием микрофлоры в виде биопленок, микробных популяций или микробного консорциума. Огромный научный и практический интерес к пленкообразующей способности микроорганизмов объясняет прогрессию роста научных исследований по данной проблеме, которые, начиная с 2009 г., докладываются на международных конгрессах и широко публикуются в научной литературе. Учитывая, что количественные параметры биопленочной активности микроорганизмов могут значительно варьировать, представляется важным получение углубленных знаний о стадиоспецифической физиологии микроорганизмов, а также данных, касающихся оценки характера, свойств и особенностей образования биопленок, характерных для представителей госпитальной флоры.

Биопленки как способ существования микробных популяций. Биопленки микроорганизмов образуются на биотических и абиотических поверхностях. Согласно современным представлениям, биопленки, приоритет изучения которых принадлежит ZoBell, работавшему с микроорганизмами, выделенными из морской воды, представляют собой преобладающий способ жизни микробов в природе и искусственно созданных условиях, в том числе в госпитальных или внутрибольничных условиях [40]. К настоящему времени биопленка рассматривается в качестве многоклеточного организма с определенным циклом развития. Опубликованы работы, детально описывающие состав и свойства микробных сообществ. Биопленка характеризуется кооперативным поведением составляющих ее особей, которое координируется quorum sensing системой (QS), основанной на продукции сигнальных молекул или аутоиндукторов и способности микробов воспринимать эти сигналы. Индукторы QS представляют малые молекулы – феромоны или гормоноподобные соединения. Они описаны при изучении пленок, образованных популяциями микроорганизмов различного вида – *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Yersinia enterocolitica* и многих других [3, 5, 24, 27, 39]. Показано, что QS-система кодирует факторы вирулентности, деление клеток и их подвижность. Аутоиндукторы биопленки позволяют также мониторировать окружение, результатом чего является возможность модифицировать гены экспрессии, приобретая конкурентные преимущества, необходимые для выживания данной популяции [23, 26, 39]. Изучена последо-

вательность основных этапов пленкообразования. Практически хорошо описаны такие этапы, как адгезия бактерий к поверхности, формирование микроколоний, процесс продукции полисахаридов и других внеклеточных метаболитов. В дальнейшем в жизненном цикле биопленочных микроорганизмов в качестве обязательных присутствуют процессы, характерные для созревания биопленки, и процессы, типичные для зрелой биопленки. Зрелая биопленка представляет «цитадель» – структуру типа гриба, с каналами, подобными капиллярам, пространственно-временными взаимоотношениями между клетками и матриксом и синергической метаболической кооперацией. Матрикс биопленки является ретикулярной структурой, состоящей из полисахаридов, экстрацеллюлярной ДНК, белков и солей. Биопленки растут, созревают и становятся видимыми макроскопически. Клеточная плотность биопленки может составлять 10^4 – 10^8 кл/см². В отличие от планктонных клеток биопленка имеет другой фенотип, заключающийся в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов. Функционально планктонные клетки определяют возможности микрофлоры в процессах диссеминации и колонизации новых ниш. Образование и созревание собственно биопленки – это последующий цикл жизнедеятельности микрофлоры. Так, в биопленке *Pseudomonas aeruginosa* в процессе созревания изменяются подвижность микробов, продукция альгината и другие характеристики [35]. Когда планктонные клетки были сравнены с клетками биопленки в поздней стадии созревания, оказалось, что более 800 белков имеют шестикратное изменение уровня экспрессии (около 50% протеома) [39]. Важно отметить, что биопленочный консорциум может состоять из одного или многих видов микроорганизмов [12]. Кроме того, в составе биопленок помимо бактерий могут присутствовать в различных сочетаниях грибы и простейшие. По мере жизнедеятельности биопленки планктонные клетки, находящиеся в ее глубоких слоях, отделяются и путем транслокации колонизируют новые, в частности еще интактные, поверхности.

Безусловно, что важнейшим свойством биопленок является их устойчивость к любому виду стресса, которая объясняется следствием высокой активности метаболических процессов, характерной для биопленок, по сравнению с планктонными клетками. Среди изученных повреждающих факторов описаны такие, как воздействие дезинфектантов, антибиотиков и других химиопрепаратов, влияние температурных колебаний, а также эндогенных факторов макроорганизма – антител, комплемента и др. [3, 23, 37, 38].

Согласно данным литературы и результатам собственных исследований, различные группы госпи-

тальных микроорганизмов обладают существенно различающейся способностью к образованию пленок. Из исследованных нами штаммов госпитальных микроорганизмов (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *CNS*, *Enterococcus spp.*) наилучшая способность к пленкообразованию выявлена у неферментирующих микроорганизмов рода *Acinetobacter spp.* Показано, что наиболее значимая способность к пленкообразованию обнаружена у штаммов, изолированных из бронхоальвеолярного лаважа, сосудистых катетеров и ран. Кроме того, высокие показатели пленкообразования выявлены у коагулазоотрицательных стафилококков (*CNS*), изолированных из объектов внешней среды и кожи пациентов, находящихся на момент обследования в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [8].

Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*) представляет угрозу практически для всех хирургических стационаров ввиду тяжести вызываемых ею инфекционных осложнений и множественной резистентности к антибактериальным препаратам. Представлен анализ активности образования биопленок 148 госпитальными штаммами *P. aeruginosa*, выделенными от пациентов хирургических, акушерского и детского стационаров [7]. Исследование проводили, используя планшетный метод. Наибольшая способность к пленкообразованию (61,2%) отмечена у штаммов *P. aeruginosa*, изолированных от пациентов ОРИТ.

Инфекционно-воспалительные процессы и биопленки. Согласно современным позициям, многие процессы, связанные с жизнедеятельностью микроорганизмов, определяются свойствами микробов, существующих именно в составе биопленок [9, 28, 38]. В исследованиях Costerton и его сотрудников постулирована важная роль биопленочных микроорганизмов в различных биологических процессах, в том числе в этиологии инфекционных заболеваний человека [23]. Опубликованы данные, согласно которым развитие инфекционной патологии при различных нозологических формах заболеваний может быть связано с микрофлорой, существующей в биопленочном матриксе.

В табл. 1 представлены примеры патологических процессов, развитие которых ассоциировано с микробными биопленками. Считается, что инфекции билиарного тракта, эндокардиты, инфекции, связанные с перитонеальным диализом, следует рассматривать как биопленочные инфекции. Контаминация внутренних сред организма госпитальной флорой с возможностью последующего развития инфекционного процесса с достаточной степенью вероятности связана с проведением инвазивных, диагностических и лечебных манипуляций, установки различного вида медицинской аппаратуры и специальных устройств, сосудистых, мочевых и иных катетеров. Будут иметь опасность инфекции после введения эндотрахеальных трубок, артериовенозных

Таблица 1

Патологические процессы, ассоциированные с микробными биопленками

Инфекционное заболевание или патологический процесс	Микробы-возбудители, способные к формированию биопленок
Инфекции костно-мышечной системы	<i>Staphylococcus spp.</i>
Некротизирующие фасцииты	<i>Staphylococcus</i> группы А
Инфекции билиарного тракта	<i>Enterobacteriaceae</i>
Остеомиелиты	Различные виды бактерий и грибов
Бактериальные простатиты	<i>E.coli</i> и др. грамотриц. бактерии
Эндокардиты	Различные группы стрептококков
Кистозно-фиброзная пневмония	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>
Мелиоидозы	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
Внутрибольничные инфекции	Грамотриц. палочки и некоторые др. микробы
Пневмонии, вызванные различными возбудителями, в отделениях интенсивной терапии	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Инфекция хирургических швов	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>
Артериовенозные шунты	Грамположит. кокки
Катетерные циститы мочеполовой системы	Множество бактерий и грибы
Диализные перитониты	<i>Actinomyces israelii</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>
Эндотрахеальные трубки	<i>S. epidermidis</i> , <i>Candida albicans</i>
Хикман-катетеры	<i>S. epidermidis</i> и др.
Центральные венозные катетеры	<i>S. epidermidis</i> и др.
Искусственные сосуды сердца и клапаны	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>
Сосудистые имплантаты	Грамположит. кокки
Билиарные эндопротезы	Множество бактерий и грибы
Ортопедические протезы	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>

шунтов, катетеров мочеполовой системы [30, 31, 34, 40]. Использование внутрисосудистых катетеров, необходимых для лечебных и диагностических целей, может привести к увеличению риска катетер-ассоциированных инфекций (КАИ), патогенез которых связан с образованием микробных биопленок. В таких случаях имеет место как высокая частота КАИ, так и увеличение стоимости риска неблагоприятного прогноза лечения [29]. Один из путей образования катетерных микробных биопленок связан с проникновением микрофлоры с кожи пациента, контаминацией, колонизацией и последующим образованием полимерного экзополисахаридного матрикса на внутренней поверхности катетеров. Процесс образования биопленки сложный и зависит от многих факторов – таких, как материал катетера, гидродинамические условия, физические и химические свойства жидкости при контакте с катетером, свойства микробных клеток. Микробы преобладают на наружной поверхности катетера при нахождении его в организме <10 дней и на внутренней – при длительности >10 дней. Биопленки обладают высокой резистентностью к антимикробным препаратам и активно продуцируют пирогенные субстанции [30]. При исследовании внутрисосудистых катетеров обнаружены биопленки в виде моноплёнок или коагрегатов, содержащих несколько видов микроорганизмов. Состав микробных ассоциаций, обнаруживаемых в биопленках, может существенно влиять на их толерантность к антибиотикам. Показано, что бета-лактамазоположительный штамм *Moraxella catarrhalis* снижает чувствительность *S. pneumoniae* к бета-лактамам АБ при росте их обоих в биопленке [19]. Сходный протективный эффект был показан в смешанной бактериально-грибковой ассоциации, состоящей из *S. epidermidis* и *Candida albicans*. Стафилококковый экзополимер защищал клетки грибов от антифунгальных препаратов (азолов). В то же время дрожжеподобные грибы снизили активность ванкомицина против бактерий [33]. Кроме того, немикробные компоненты хозяина, такие как эритроциты и фибрин, могут скапливаться в катетер-ассоциированной биопленке и препятствовать диффузии антимикробных агентов в структуру пленки.

Наличие бактерий, прикрепившихся к поверхности биомедицинских изделий, и формирование в организме бактериальной биопленки может привести к воспалительному процессу с участием макрофагов, лимфоцитов, пролиферации соединительной ткани, накоплению матриксных протеинов, нарушению микроциркуляции. Отрыв биопленки может сопровождаться метастазированием возбудителя в системный кровоток и эмболией сосудов. Многолетний опыт применения контрпульсации и обхода желудочков сердца в нашем Центре показал, что

инфекционные осложнения чаще регистрируются у больных с обходом желудочков и искусственного сердца [2]. Возбудителями ИО чаще всего являлись эпидермальные стафилококки (39%), затем синегнойные палочки (23%) и энтерококки (12%). Доминирующие места локализации инфекции – кровь, места введения баллончикового зонда, соединительные магистрали. Полимерную поверхность насосов крови колонизируют микробы, устойчивые к действию АБ, что многократно подтверждалось данными антибиотикограмм. В последующем могли развиваться такие серьезные осложнения, как «эндокардит» насоса. Актуальной задачей остается совершенствование биоматериалов, контактирующих с кровью, применение антибактериальных покрытий и других мер по предотвращению адгезии и колонизации микроорганизмами устройств механической поддержки кровообращения.

В последние годы стало понятно, что благодаря QS биопленки патогенных и условно-патогенных микробов преодолевают механизмы защиты хозяина и проявляют иммуномодулирующее действие отрицательной направленности, приводящее к серьезному повреждению тканей хозяина. Представлено удивительное доказательство, что аутоиндукторы не только контролируют гены экспрессии в бактериях, но и подобные гены в клетках млекопитающих. Иммуномодуляция патологической направленности включает модуляцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и индукцию апоптоза. Некоторые эти события, как указывалось, оказывают разрушительное действие на иммунный ответ хозяина [40].

Биопленочные микроорганизмы и антибиотики. Характерным для микроорганизмов, существующих в составе биопленок, в отличие от планктонных клеток является высокая толерантность, несмотря на однотипность реализующих механизмов, к различным группам антибиотиков. Одним из объясняющих факторов является наличие в биопленках персистеров – особых персистирующих форм бактерий. Персистеры находятся в состоянии анабиоза. Это покоящиеся клетки, у которых отмечается блокировка метаболических путей. Таким образом, значительное торможение метаболической активности в таких клетках-персистерах определяет их нечувствительность к действию антибиотиков.

Множественную резистентность микрофлоры, находящейся в составе биопленки, также связывают с эффектом фильтрующей способности экзополисахаридного матрикса. Матрикс биопленок связывает клетки в единую фильтрующую систему, которую называют «молекулярным фильтром». Своеобразный фильтр замедляет проникновение антибиотиков внутрь биопленок. Эта способность рассматривается как одна из важнейших функций биопленок, определяющая жизнеспособность микробной по-

пуляции [32]. Так, глицерол-фосфорилированные бета-глюканы синегнойной палочки не только замедляют диффузию аминокликозидов в пленку, но и активно связывают антибиотики. Слизистые полисахариды, выделенные из биопленок эпидермального стафилококка, и слизистый матрикс эпидермального и золотистого стафилококка снижали антибактериальный эффект ванкомицина и тейкопланина и бета-лактамов (оксациллина, цефотаксима). Бактерии биопленки способны выживать при воздействии антибактериальных соединений в таких высоких концентрациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных дозировках [30]. В обзоре [11] приводятся некоторые конкретные данные экспериментальных исследований, подтверждающие это положение. В то же время, исходя из имеющихся данных, следует указать на неоднозначность этих процессов. Так, в экспериментальных работах Dunne et al. показано, что в ряде экспериментов слизистый матрикс эпидермального стафилококка не препятствовал перфузии ванкомицина и рифампицина сквозь биопленку [32]. Значимым является предположение, что результат взаимодействия матрикса и антибиотика зависит не только от типа антибактериального препарата и штаммовых особенностей бактерий, входящих в состав биопленки, но и от химического состава и архитектуры матрикса. Характерной особенностью состава матрикса пленок, существующих в различных биотопах организма пациента, является наличие субстанций организма хозяина, фибрина и других белков крови, клеточных дериватов. В работе Donlan показано, что в биопленке имплантата, содержащей культуру стафилококков, присутствуют не только микробные клетки, фибриллярные и пленчатые структуры, но и компоненты немикробного происхождения [30]. Считается, что низкая восприимчивость биопленочных бактерий к агрессивным воздействиям ассоциирована с различными показателями, такими как QS-сигналы, параметры мутабельности бактерий и многими другими, специфичными для различных

изученных к настоящему времени популяций. Так, определяющим для штаммов *P. aeruginosa* является недостаток кислорода, для изолятов *Klebsiella pneumoniae* – ограничение питательных веществ, для *S. aureus* – состав микроокружения. Детали функционирования биопленок стали известны с применением сканирующей электронной и конфокальной микроскопии.

В табл. 2 приведены некоторые из возможных механизмов формирования устойчивости биопленочных микроорганизмов к антибиотикам.

Таким образом, как следует из анализа опубликованных в доступной нам литературе данных, генез резистентности биопленочных бактерий к антибиотикам определяется как известными, характерными для планктонных форм бактерий, так и специфическими вариантами резистентности, формирование которых характерно для биопленочных ассоциаций.

Основываясь на том, что именно биопленки являются основным способом существования микроорганизмов, к настоящему времени уже не может считаться достаточным стандартный метод определения антибиотикочувствительности, в котором оценивается резистентность планктонных форм. Публикуются новые оригинальные способы определения антибиотикочувствительности в биопленках, но это выходит за целевые рамки статьи.

Пути и способы преодоления эффектов пленкообразования. Для клинической практики определяющее значение имеют разработки технологий для предупреждения и лечения инфекционно-воспалительных процессов, патогенез которых связан с формированием микробных биопленок. В табл. 3 приведены данные о технологиях, использование которых может способствовать снижению или предотвращению пленкообразования.

Важным для проблемы являются данные, согласно которым в составе биопленки обнаружены микробы, в силу своей дифференцировки находящиеся в состоянии множественной устойчивости ко всем известным препаратам [37]. Это уже упоминавшиеся персистеры. Показано, что в матриксе

Таблица 2

Примеры различных типов антибиотикорезистентности у биопленочных бактерий [11]

Тип устойчивости к антибиотикам	Биопленочная бактерия	Биохимический механизм устойчивости
Модификация мишени действия	<i>Staphylococcus aureus</i>	Мутации, которые ведут к структурным изменениям ДНК-зависимой РНК-полимеразы – основной мишени рифампицина
Инактивация антибиотика	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Инактивация бета-лактамовых антибиотиков за счет продукции бета-лактамаз
Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Гиперэкспрессия <i>MexCD-OprJ</i> эффлюкс-помпы

Таблица 3

Технологии снижения или предотвращения пленкообразования [31]

Ингредиенты	Механизм действия	Потенциальное применение	Валидация в клинических исследованиях
Хелатирующие агенты	Антимикробный; дестабилизация экзополисахаридного матрикса (ЭМ)	Закрытое лечение для удаления зрелой биопленки (бактерии и грибы)	Да
Этанол	Антимикробный; пенетратор ЭМ	Закрытое лечение для удаления зрелой биопленки (бактерии)	Да
Тауролидин-цитрат	Антимикробный	Закрытое лечение для предотвращения колонизации или для удаления зрелой биопленки (бактерии)	Да
Дисперсанты биопленки	Дисперсия клеток из биопленок	Закрытое лечение для удаления зрелой биопленки (бактерии и грибы)	Нет
Бактериофаги	Антимикробный; деградация ЭМ	Предобработка катетерных поверхностей	Нет
Оксид натрия	Реализация оксида натрия от покрытых поверхностей до увеличения иммунного ответа	Предобработка катетерных поверхностей для предотвращения колонизации	Нет
GlmU Энзимный ингибитор	Антимикробный; анти-адгезин	Предобработка катетерных поверхностей для предотвращения колонизации	Нет
RIP QS-ингибитор	Ингибция QS, необходимая для образования биопленки <i>S. aureus</i>	Парентеральные инъекции для удаления зрелой биопленки	Нет

Примечание. GlmU – N-acetyl-d-glucosamin-1-phosphate acetyltransferase; RIP – RNAIII-ингибиторный пептид.

различных, неродственных микроорганизмов находятся фрагменты внеклеточной ДНК, содержащей гены бактериальной хромосомы и плазмид. Опубликовано очень интересное исследование еще об одном механизме повышения антибиотикорезистентности бактерий в биопленке [10]. Показано, что разрушение внеклеточной ДНК ферментом ДНКазой растущей и зрелой биопленки грамотрицательных (гр-) и грамположительных (гр+) бактерий приводит к необратимому изменению таких важных свойств, как уменьшение биомассы и снижение количества антибиотикоустойчивых клеток. При действии ДНКазы выявлено частичное угнетение передачи плазмидных генов, контролирующей антибиотикоустойчивость. Примечательно, что использование ДНКазы способствует проявлению действия различных антибактериальных препаратов на бактерии биопленки.

Экспериментальные данные, полученные при использовании антибактериальных препаратов, показали, что антибиотики левофлоксацин и азитромицин оказывают ингибирующее действие путем преодоления барьера липидных мембран клеток человека и активного проникновения в микробные клетки – мишени. Для изучения активности даптомицина и ванкомицина в отношении биопленок, образуемых *S. epidermidis* на внутрисосудистых ка-

тетерах, использована модель *in vitro* на полиуретановых катетерах, которая приближается к условиям *in vivo* [18]. Через каждые 24 ч сегменты катетеров извлекались, отмывались и санифицировались. Жизнеспособность бактерий определялась на чашках с питательным агаром. Результаты показали, что через 48 ч после экспозиции с даптомицином происходила редукция бактерий на 4 lg по сравнению с контролем. На этой же модели ванкомицин ингибировал бактерии только на 1,3 lg.

Интересны новые факты, касающиеся механизмов антибактериального эффекта бактериофагов. При клиническом использовании бактериофаги помимо непосредственного литического действия индуцируют продукцию деполимераз в микробных биопленках. Показано, что положительный клинический результат после аэрозольного применения антисинегнойного бактериофага больным муковисцидозом можно связать с эффектом активной деградации экзополисахаридного компонента биопленочного матрикса, который возникает при проникновении бактериофагов во внутренние слои микробной биопленки [13]. В работе Carson et al. [21] использованы литические бактериофаги для лечения и предотвращения образования биопленок *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* на урологических устройствах и катетерах у урологических

больных. Наблюдалось предотвращение формирования биопленок на биоматериалах катетеров после их импрегнации с гидрогель-связанными бактериофагами. В результате применения фагов биопленочная ассоциация была редуцирована на 3–4 lg. При этом по сравнению с необработанным контролем происходило отчетливое в 90% случаев подавление образования биопленок госпитальными штаммами *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*. Бактериофаги также были использованы для подавления образования биопленок, образованных *S. epidermidis* в катетерах [25].

Из поисковых работ, направленных на выявление препаратов и материалов, активно ингибирующих образование биопленочных консорциумов, интерес представляет работа, согласно результатам которой миноциклин – EDTA (M-EDTA) на кроличьей модели предотвращает микробную колонизацию катетеров. Работа интересна тем, что определения проводили как на свежесформированной, так и на зрелой биопленке. Каждый из сегментов катетеров был инкубирован с различными дозами следующих растворов – стрептокиназой, гепарином, ванкомицином, ванкомицином-гепарином, EDTA, M-EDTA. Количественное исследование микрофлоры сегментов проводили после сонификации. Эффект редукции колонизации *S. epidermidis*, *S. aureus* или *Candida albicans* раствором M-EDTA оказался в значительной степени более выраженным в сравнении с прочими препаратами. Важно отметить, что эффект подавления наблюдался в отношении как свежей, так и зрелой биопленки [45]. Новый способ борьбы с биопленками условно-патогенной микрофлоры, в частности образованных *P. aeruginosa*, демонстрирует возможность фотодинамической эрадикации планктонных и биопленочных культур. Этот способ называют фотодинамической дезинфекцией возбудителей бактериальных инфекций. *P. aeruginosa* – проблемный оппортунистический патоген для хирургических стационаров с множественной антибиотикорезистентностью и способностью продуцировать защитный биопленочный матрикс. В экспериментах *in vitro* осуществлена экспозиция планктонных клеток с фотосенсибилизатором, связанным с метиленовым синим. Результаты показали, что облучение планктонных клеток с фотосенсибилизатором при использовании 670 нм нетермального диодного лазера, проводимое в условиях однократной экспозиции, определяло эффект 100% эрадикации микрофлоры [49].

В настоящее время разрабатываются другие новые подходы к преодолению толерантности микробов в биопленках путем поиска различных препаратов, а также сочетаний антибиотиков, способных проникать через матрикс биопленки, растворять его

или воздействовать другими путями, способными предупреждать развитие микробных биопленок [4, 6, 15]. В эксперименте получена дезорганизация биопленок *Staphylococcus aureus* и CNS метаболитами лактобацилл [1]. Комбинация ципрофлоксацина или линезолида с рифампицином оказывает подавляющий эффект на биопленку *E. faecalis in vitro*. Предлагается рассматривать эту комбинацию для применения у людей с ранней инфекцией протеза, вызванной этим микробом [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение состояния здоровья населения является приоритетной задачей национальной политики. Для хирургии высоких технологий, кардиохирургии и трансплантологии решение задачи ассоциируется с повышением количества и эффективности проводимых операций. Достижение указанной цели напрямую связано с реализацией возможности уменьшения послеоперационных инфекционных осложнений, вероятность развития и низкая курбельность которых во многом определяются лекарственной полирезистентностью госпитальной флоры. Междисциплинарная команда в составе представителей различных научных направлений и специалистов клинической медицины занята в решении этой актуальной для XXI века проблемы – выявление механизмов образования и способов преодоления множественной резистентности микрофлоры к антибиотикам. Результатом всплеска работ по изучению процесса пленкообразования в микробиологии явилось развитие нового направления, изменяющего наше представление об организации жизнедеятельности микробов, способов их адаптации к существованию во внешней среде и организме хозяина. Для клиники представляется важным возможность использования методов, оценивающих активность пленкообразования госпитальных микроорганизмов и ингибиции биопленок. Предлагаемые к применению способы и методы разрушения биопленок, связанных с различными биотопами и имплантатами пациентов, а также поверхностями медицинских устройств и аппаратуры, основанные на использовании антиадгезивных, антисептических и антибиотических средств, имеют большую перспективу для создания новых технологий и средств для предупреждения и лечения инфекционных осложнений в хирургии и в трансплантологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г. и др. Дезорганизация биопленок клинических штаммов стафилококков метаболитами лактобацилл // Журн. микробиол. 2010. № 6. С. 66–70.

2. Габриэлян Н.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В. и др. 30-летний опыт применения контрпульсации и обхода желудочков сердца: проблема инфекции // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 4. С. 80–82.
3. Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // Журн. микробиол. 2011. № 3. С. 99–109.
4. Голуб А.В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. № 1. С. 56–66.
5. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Система коммуникаций у бактерий и их роль в патогенности // Мол. генет. микробиол. вирусол. 2006. № 3. С. 22–29.
6. Караев З.О., Мамедова Л.Р. Влияние лекарственных препаратов на образование биопленок *Candida albicans* // Проблемы медицинской микологии. 2010. № 3. С. 10–12.
7. Кузнецова М.В. Формирование биопленок нозокомиальными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* // Журн. микробиол. 2011. № 4. С. 8–14.
8. Романова Н.И., Буданова Е.В., Спирина Т.С. и др. Способность к биопленкообразованию у госпитальных микроорганизмов // Матер. X научно-практической конфер. «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений». М., 2012. С. 58–59.
9. Романова Ю.М., Диденко Л.В., Толордава Э.Р. и др. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками // Вестник РАМН. 2011. № 10. С. 31–39.
10. Тец Г.В. Роль внеклеточной ДНК и липидов матрикса во взаимодействии бактерий биопленок с антибиотиками: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.–М., 2007.
11. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2012. Т. 14. № 1. С. 51–58.
12. Adam B., Baillie G.S., Douglas L.J. Mixed species biofilms on *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis* // J. Med. Microbiol. 2002. Vol. 51. P. 344–349.
13. Azeredo J., Sutherland I.W. The use of phages for the removal of infectious biofilms // Curr. Pharm. Biotechnol. 2008. Vol. 9 (4). P. 261–266.
14. Balaban N., Cirioni O., Giacometti A. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Vol. 51. P. 2226–2229.
15. Balestrino D., Souweine B., Charbonnel N. et al. Eradication of microorganisms embedded in biofilm by an ethanol-based catheter lock solution // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 3204–3209.
16. Banin E., Brady K.M., Greenberg E.P. Chelator-induced dispersal and killing of *Pseudomonas aeruginosa* cells in a biofilm // Appl. Environ. Microbiol. 2006. Vol. 72 (3). P. 2064–2069.
17. Betjes M.G.H., van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 1546–1551.
18. Garcia I., Conejo M.C., Ojeda A. et al. A dynamic *in vitro* model for evaluating antimicrobial activity against bacterial biofilms using a new device and clinical used catheters // J. Microb. Methods. 2010. Vol. 83. P. 307–311.
19. Budhani R.K., Struthers J.K. Interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* investigation of the indirect pathogenic role of a beta-lactamase-producing *Moraxella* by use of a continuous – culture biofilm system // Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 43. P. 2521–2526.
20. Burton E., Gawande P.V., Yakandawala N. et al. Antibiofilm activity of GlmU enzyme inhibitors against catheter-associated uropathogens // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. Vol. 50. P. 1835–1840.
21. Carson L., Gorman S.P., Gilmore B.F. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010. Vol. 59 (3). P. 447–455.
22. Ciofu O. *Pseudomonas aeruginosa* chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response // APMIS Suppl. 2003. Vol. 116. P. 41–47.
23. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. 1999. Vol. 284. P. 1318–1322.
24. Cotar A.I., Dinu S., Chifiriuc M.C. et al. Screening of molecular markers of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical infections // Roum. Biotech. Letters. 2008. Vol. 13 (3). P. 3765–3770.
25. Curtin J.J., Donlan R.M. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis* // Antimicrob. Agents Chemother. 2006. Vol. 50. P. 1268–1275.
26. Davey M.E., O'Toole G.A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2000. Vol. 64. P. 847–867.
27. Davies D.G., Chakrabarty A.M., Geesey G.G. Exopolysaccharide production in biofilms: substratum activation of alginate gene expression by *Pseudomonas aeruginosa* // Appl. Environ. Microbiol. 1993. Vol. 59. P. 1181–1186.
28. Davies D.G., Marques C.N.H. A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms // J. Bacteriol. 2009. Vol. 191. P. 1393–1403.
29. Donelli G. Vascular catheter-related infection and sepsis // Surg. Infect. (Larchmt). 2006. Vol. 7 (Suppl 2). S. 5–7.
30. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15. P. 167–193.
31. Donlan R.M. Biofilm elimination on intravascular catheters: important consideration for the infectious disease practitioner // Healthcare epidemiology. 2011. Vol. 52 (15). P. 1038–1043.

32. Dunne W.M., Mason E.O., Kaplan S.L. Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilms // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 1993. Vol. 37. P. 2522–2526.
33. Estivill D., Arias A., Torres-Lana A. et al. Biofilm formation by five species of *Candida* on three clinical materials // *J. Microbiol. Methods.* 2011. Vol. 86 (2). P. 238–242.
34. Hall-Stoodley L.J., Costerton W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases // *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. Vol. 2. P. 95–108.
35. Hentzer M., Teitzel G.M., Balzer G.J. et al. Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function // *J. Bacteriol.* 2001. Vol. 183. P. 5395–5401.
36. Holmberg A., Morgelin M., Rasmussen M. Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against *Enterococcus faecalis* in biofilms // *J. Antimicrob. Chemoter.* 2012. Vol. 67 (2). P. 433–439.
37. Keren I., Shah D., Spoering A. et al. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli* // *J. Bacteriol.* 2004. Vol. 186. P. 8171–8180.
38. Khardori N., Yassien M. Biofilms in device-related infections // *J. Ind. Microbiol.* 1995. Vol. 15 (3). P. 141–147.
39. Lazar V., Chifiriuc M.C. Architecture and physiology of microbial biofilms // *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2010. Vol. 69 (2). P. 95–107.
40. Lazar V., Chifiriuc M.C. Medical significance and new therapeutic strategies for biofilm associated infections // *Roum Arch. Microbiol. Immunol.* 2010. Vol. 69 (3). P. 125–138.
41. Mandsberg L.F., Ciofu O., Kirkby N. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains with increased mutation frequency due to inactivation of the DNA oxidative repair system // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2009. Vol. 53. P. 2483–2491.
42. Metcalf S.C.L., Chambers S.T., Pithie A.D. Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis // *J. Infect.* 2004. Vol. 49. P. 20–22.
43. Nablo B.J., Prichard H.L., Butler R.D. et al. Inhibition of implant-associated infections via nitric oxide release // *Biomaterials.* 2005. Vol. 26. P. 6984–6990.
44. Percival S.L., Kite P., Eastwood K. et al. Tetrasodium EDTA as a novel central venous catheter lock solution against biofilm // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2005. Vol. 26. P. 515–519.
45. Raad I., Chatzinikolaou I., Chaiban G. et al. *In vitro* and *ex vivo* activities of minocycline and EDTA against microorganisms embedded in biofilm on catheter surfaces // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2003. Vol. 47 (11). P. 3580–3585.
46. Raad I.I., Fang X., Keutgen X.M. The role of chelators in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21. P. 385–392.
47. Sha C.B., Mittelman M.W., Costerton J.W. et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution // *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2002. Vol. 46. P. 1674–1679.
48. Simon A., Ammann R.A., Wiszniewsky G. et al. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated gram positive infections in pediatric cancer patients // *BMC Infect. Dis.* 2008. Vol. 8. P. 102.
49. Street C.N., Gibbs A., Pedigo L. et al. *In vitro* photodynamic eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in planktonic and biofilm culture // *Photochem. Photobiol.* 2009. Vol. 85 (1). P. 137–143.
50. Yu J., Wu J., Francis K.P. et al. Monitoring *in vivo* fitness of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* mutants in a mouse biofilm infection model // *J. Antimicrob. Chemoter.* 2005. Vol. 55. P. 528–534.



ПОЗДРАВЛЯЕМ СЕРГЕЯ ВЛАДИМИРОВИЧА ГОТЬЕ

23 сентября 2012 года исполняется 65 лет Сергею Владимировичу Готье, академику РАМН, доктору медицинских наук, профессору, директору Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России, заведующему кафедрой трансплантологии и искусственных органов Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

Годы профессионального становления и деятельности С.В. Готье связаны с Российским научным центром хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, где он обучался в клинической ординатуре, аспирантуре, защитил кандидатскую и докторскую диссертации, прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя отделения пересадки печени (1996–2000 гг.), отдела пересадки органов (2000–2008 гг.). С 2008 года С.В. Готье возглавляет Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, много сил и труда вкладывая в обеспечение преемственности традиций и развитие научной и клинической деятельности Центра.

Сергей Владимирович Готье стоял у истоков развития трансплантации печени в нашей стране, был одним из хирургов, осуществивших первую в России ортотопическую трансплантацию печени; он является ведущим специалистом России в области трансплантологии. С.В. Готье выполнил первые в стране трансплантации комплекса «сердце–легкие», мультиорганные трансплантации (печени и почки, печени и поджелудочной железы), пересадки поджелудочной железы. К настоящему времени Сергей Владимирович располагает наибольшим в стране личным опытом выполнения ортотопической трансплантации печени – более 500 операций, в том числе у детей первых месяцев жизни.

Важной заслугой С.В. Готье является организация оказания трансплантационной помощи педиатрическому контингенту больных. С.В. Готье в течение многих лет изучает вопросы оптимизации качества трансплантируемых донорских органов, адаптации донорского органа в организме реципиента, иммунного ответа организма реципиента при трансплантации различных органов и их комплексов, патофизиологические аспекты реперфузионного повреждения трансплантированной печени и др. Им научно обоснованы и введены в клиническую практику алгоритмы обследования, подготовки и реабилитации родственных доноров органов.

С.В. Готье является автором более 500 научных работ; 15 авторских свидетельств и патентов на изобретения, 19 книг, монографий и руководств по трансплантологии, хирургии, гастроэнтерологии, гепатологии и др. Особое значение для науки и практики имеют изданные под его редакцией книги «Трансплантация печени», «Очерки клинической трансплантологии», «Инфекции в трансплантологии», «Иммunosупрессия при трансплантации солидных органов», серия книг «Трансплантология: итоги и перспективы», три тома которой объединяют научные и клинические результаты в области отечественной трансплантологии в 2009, 2010, 2011 гг.

Сергей Владимирович является лидером созданной им научной школы и много сил и энергии отдает воспитанию кадров. Под руководством С.В. Готье защищены 8 докторских и 14 кандидатских диссертаций.

С.В. Готье – опытный и эффективный организатор и активный общественный деятель. Он является главным специалистом-трансплантологом Минздрава России, председателем Научного совета по комплексной проблеме медицины «Трансплантология и искусственные органы» Российской Федерации, пред-

седателем комиссии Экспертного совета РАМН по модернизации и инновационному развитию в области трансплантологии и искусственных органов; председателем Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», членом Совета Европейского общества трансплантологов, членом правления Международной ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ, главным редактором журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», членом редколлегии российских и зарубежных журналов – «Анналы хирургической гепатологии», «Annals of transplantation» и др.

С.В. Готье – лауреат премии Правительства Российской Федерации, награжден многими профессиональными премиями и ведомственными наградами.

Сергея Владимировича отличают большая эрудиция, необыкновенная интеллигентность в сочетании с работоспособностью и эффективностью в любом деле, которым он занимается. Все это позволило ему добиться блестящих успехов в научной и практической деятельности и выдвинуло в ряд ведущих врачей, ученых и организаторов здравоохранения.

Коллектив Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова и редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» сердечно поздравляют своего директора и главного редактора с юбилеем, желают здоровья, оптимизма и еще многих лет успешной творческой деятельности.

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

ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

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

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 1 до 2 месяцев) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
8. Сердечно-сосудистая хирургия.
9. Основы трансплантологии и искусственных органов.
10. Нефрологические аспекты трансплантации почки.

11. Трансплантация печени у детей.
12. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
13. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
14. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
15. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 144 часа.

После окончания циклов выдается свидетельство о повышении квалификации.

В заявке указываются:

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

Курсантов обеспечивают гостиницей, оплата за счет проживающих.

Питание в столовой института.

Заявки на обучение принимаются по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, отдел подготовки научных и медицинских кадров, руководитель отдела Великий Дмитрий Алексеевич:

e-mail: dim_vel@mail.ru;

тел. +7 910 435 27 01

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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ

на 2012 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)

Ф. СП-1

ПВ	место	ли-тер
----	-------	--------

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА
на журнал

80248
(индекс издания)

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

СТОИ-МОСТЬ	ПОДПИСКИ ПО РЕ-АДРЕСОВКИ	РУБ.	КОП.	КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ

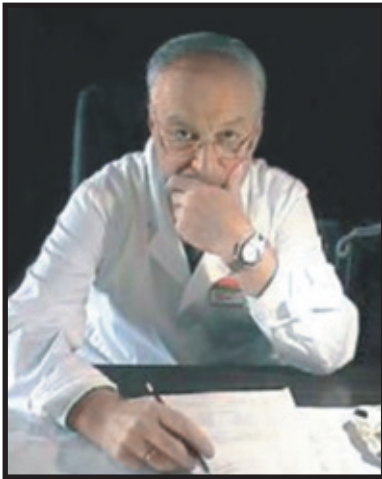
на 2012 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)





ПАМЯТИ АКАДЕМИКА БОРИСА АЛЕКСЕЕВИЧА КОНСТАНТИНОВА

30 июля 2012 года в возрасте 77 лет после тяжелой и продолжительной болезни скончался известный российский кардиохирург и трансплантолог академик РАМН Борис Алексеевич Константинов.

Б.А. Константинов родился 27 августа 1934 года в г. Москве. В 1958 г. окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем аспирантуру и с 1961 г. работал в НИИ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева АМН СССР. При активном участии Б.А. Константинова здесь было создано первое в стране специализированное хирургическое отделение для лечения детей с врожденными пороками сердца, Б.А. Константинов стал его первым руководителем.

С 1968-го по 1988 год профессор Б.А. Константинов руководил отделом хирургии сердца Российского научного центра хирургии РАМН, а в 1988 г. он стал директором РНЦХ и плодотворно трудился на этом посту до 2009 г. В 1994 г. Б.А. Константинов был избран действительным членом Российской академии медицинских наук. В 1991–2009 гг. академик РАМН Б.А. Константинов параллельно заведовал кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Академик РАМН Б.А. Константинов активно развивал наиболее перспективные направления в кардиохирургии и трансплантологии, он значительно расширил трансплантационную программу, начатую еще основателем РНЦХ академиком Б.В. Петровским, который в 1965 г. выполнил первую в стране пересадку почки. Под руководством Б.А. Константинова проведены обширные исследования по трансплантации печени (первая в стране операция сделана в РНЦХ в 1990 г.). Благодаря его организаторским и творческим усилиям в трудные 90-годы впервые в стране успешно заработала педиатрическая программа пересадки печени. При его руководстве и непосредственном участии в РНЦХ РАМН успешно функционировала программа трансплантации сердца. Б.А. Константинов создал научно-организационные основы кардиохирургической помощи детям раннего возраста, разработал технику клапаносберегающих операций, а также новые оригинальные искусственные клапаны и биопротезы клапанов сердца, тактику и методику лечения сложных врожденных и приобретенных пороков, ишемической болезни сердца и ее осложнений, сложных нарушений ритма сердца.

Академик РАМН Б.А. Константинов – лауреат Государственных премий СССР за разработку хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей первых недель и месяцев жизни (1973) и за изобретение и внедрение ксенобиопротезов клапанов сердца (1984), лауреат премии Правительства РФ за разработку и клиническое применение новых биотехнологий в сердечно-сосудистой хирургии (2001), заслуженный деятель науки РФ (2003), лауреат премии РАМН имени Н.И. Пирогова за переиздание 4-томного атласа Н.И. Пирогова «Ледяная анатомия» (1998).

Академик РАМН Б.А. Константинов – автор более 400 опубликованных научных работ, в том числе 14 монографий. Наиболее важные из них: «Болезни сердца у детей раннего возраста» (1970), «Физиологические и клинические основы хирургической кардиологии» (1981), «Оценка производительности и анализ поцикловой работы сердца» (1986), «Введение в клиническую трансплантологию» (1993), «Хирургия тетрады Фалло» (1995), «Первичные опухоли сердца» (1997), «Трансфузиология в хирургии» (2000). Б.А. Константинову принадлежит 15 изобретений в области кардиохирургии. В 1984 году Б.А. Константиновым и его учениками сделано открытие новых свойств клапанно-аортального комплекса корня аорты человека. Под руководством академика РАМН Б.А. Константинова выполнены 28 докторских и 37 кандидатских диссертаций.

Академик РАМН Б.А. Константинов был членом Президиума Российской академии медицинских наук, президиума Правления Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, заместителем председателя Правления Научного общества сердечно-сосудистых хирургов России, членом Международного колледжа хирургов, Международного общества сердечно-сосудистых хирургов, Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, председателем ученого совета РНЦХ РАМН, членом редколлегии журнала «Грудная и сердечно-сосудистая хирургия».

Академик РАМН Б.А. Константинов награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» III степени, «Дружбы народов», орденом Русской православной церкви Преподобного Сергия Радонежского III степени, золотой медалью «Выдающемуся хирургу мира» (2001).

Память о большом ученом, великом хирурге навсегда сохранится в сердцах благодарных учеников, коллег, 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 улучшить отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%¹
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и противовирусный 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-тимочацитарный 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 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 повысить риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитарной микроangiопатии. 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.

Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифапацином, рифабутином или кетоназолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата со Зверобоем продрывленным, эритромицином, флюконазолом, фенитоином, карбамезепином, фенобарбиталом, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протеаз и препаратами для лечения ВИЧ. Следует избегать использования живых вакцин, грейпфрутового сока и грейпфрута.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении препарата Сертикан® в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами были лейкопения, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, перикардиальный или плевральный выпоты.

Часто отмечались: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, пневмония, сепсис, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром, гипертриглицеридемия, впервые выявленный сахарный диабет, лимфоцелла, венозная тромбоземболия, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, отеки, медленное заживление ран, гипертония, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция.

Иногда наблюдались: раневые инфекции, гемолиз, панцитопения, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит, печеночные нарушения, желтуха, нарушения показателей печеночной функции, сыпь, миалгия, некроз почечных канальцев, пиелонефрит.

Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

Примечание для врачей

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis 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 DV, 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»
Инновационные технологии здоровья

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.

