

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ



ТОМ XV

№1–2013

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

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



ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости инфузии²



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента³



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями^{2,4}



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ⁵



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой⁶

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



Talecris
BIOTHERAPEUTICS

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

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



Реклама

гамунекс®



иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

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 XV № 1–2013

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – академик РАМН С.В. Готье

Д.А. Гранов
И.М. Ильинский
Г.П. Иткин
В.М. Захаревич
Р.Ш. Саитгареев
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. Хубутя (Москва)
В.П. Чехонин
В.И. Чиссов (Москва)
А.Г. Чучалин (Москва)
Е.В. Шляхто
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 до 15 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, размером 12, через 1,5-ный интервал между строками, поля шириной 2,5 см.
- Таблицы, рисунки и подписи к рисункам должны помещаться в отдельном файле. Места расположения рисунков и таблиц обозначаются на полях. Ссылки на рисунки и таблицы в тексте статьи обязательны.
- К статье 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 должен содержать следующие рубрики: цель исследования, методы и результаты, заключение.
- 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, на русском и английском языках.
- Если имеется несколько авторов, работающих в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежностей авторов к определенному учреждению на русском и английском языках.
- Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях:
черно-белые штриховые рисунки: формат файла TIFF (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат, режим – bitmap, разрешение – 600 dpi, ширина рисунка не более 180 мм, высота рисунка не более 230 мм. Каждый рисунок должен быть представлен в виде отдельного файла, озаглавленного «Рис. 1», «Рис. 2» и т. д., с указанием автора и названия статьи.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях цитируют не более 20 источников, в обзорных – не более 50. Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
- В соответствии с ГОСТ 7.1-84 пристатейную литературу оформляют следующим образом. В списке литературы источники указывают в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – зарубежных). Все работы одного автора нужно указывать по возрастанию годов издания. Статью, написанную коллективом авторов (более четырех), помещают в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставят «и др.», для англ. – «et al.». Литературу указывают с названием статьи. Все источники должны быть пронумерованы в общем алфавитном порядке, а их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи.
- Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы. Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через месяц после получения. При возвращении статьи в более поздний срок соответственно меняются дата ее поступления в редакцию и сроки опубликования.
- Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или посланные в другие журналы.
- Все статьи направляются на рецензирование. При получении положительной рецензии решение о принятии статьи к публикации выносится на основании ее значимости, оригинальности, достоверности представленных материалов членами редколлегии журнала.
- Рукописи, не оформленные в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.
- Плата за публикацию научных работ не взимается.

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

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 20.03.13.

Тираж 1000 экз.

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

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46. Заказ 2188.

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Оценка диастолической дисфункции левого желудочка сердечного трансплантата при развитии его васкулопатии

Честухин В.В., Миронков А.Б., Тюняева И.Ю., Рядовой И.Г., Захаревич В.М., Миронков Б.Л.

Многофакторная оценка посмертного донора с позиции трансплантации легких

Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Головинский С.В., Абакумов М.М., Виноградов В.Л., Минина М.Г., Цурова Д.Х., Левицкая Н.Н., Гасанов А.М., Галайко С.В., Самсонова М.В.

Костный обмен и минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков у женщин с первичным билиарным циррозом до и после ортотопической трансплантации печени

Пронченко И.А., Ермакова И.П., Мойсюк Я.Г., Бузулина В.П., Шмерко Н.П.

Биохимические маркеры резорбции кости и гормональная регуляция костного метаболизма после пересадки печени

Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Шмерко Н.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Колиашвили Т.К.

Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга

Щерба А.Е., Коротков С.В., Минов А.Ф., Слободин Ю.В., Савчук М.М., Дзядзько А.М., Руммо О.О.

Оценка динамики физической работоспособности пациентов после ортотопической трансплантации сердца по данным спирометрической пробы в различные сроки после операции

Суджаева О.А., Островский Ю.П.

Профиль интерлейкина-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки

Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Круглов Е.Е., Астахов П.В., Крстич М., Губарев К.К., Василенко И.А., Артемов Д.В.

ИМПЛАНТАТЫ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Протезирование и реконструктивные операции в лечении инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов

Саид Т.Ф., Акопов Г.А., Тарабарко Н.Н., Семеновский М.Л.

CONTENTS

5 EDITORIAL

ORGAN TRANSPLANTATION

6 Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in cardiac allograft vasculopathy development
Chestukhin V.V., Mironkov A.B., Tyunyaeva I.Y., Ryadovoy I.G., Zakharevich V.M., Mironkov B.L.

12 Multifactorial assessment of postmortem lung donor
Khubutiya M.S., Tarabrin E.A., Golovinsky S.V., Abakumov M.M., Vinogradov V.L., Minina M.G., Turova D.H., Levitskaya N.N., Gasanov A.M., Galayko S.V., Samsonova M.V.

21 Bone turnover and mineral density of the lumbar vertebrae in women with primary biliary cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation
Pronchenko I.A., Ermakova I.P., Moysyuk Y.G., Buzulina V.P., Shmerko N.P.

31 Biochemical markers of bone resorption and hormonal regulation of bone metabolism following liver transplantation
Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Ermakova I.P., Shmerko N.P., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Koliashvili T.K.

39 Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor
Shcherba A.E., Korotkov S.V., Minov A.F., Slobodin Y.V., Savchuk M.M., Dzyadzko A.M., Rummo O.O.

45 Assessment of the dynamic of physical capability in patients after orthotopic heart transplantation according to bicycle ergometry test in different terms after the operation
Sudzaeva O.A., Ostrovsky Y.P.

51 Interleukin-6 profile in early postoperative period after kidney transplantation
Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Kruglov E.E., Astakhov P.V., Krstic M., Gubarev K.K., Vasilenko I.A., Artemov D.V.

IMPLANTS AND ARTIFICIAL ORGANS

60 Surgical treatment of infectious endocarditis associated with intravenous drug abuse
Said T.F., Akopov G.A., Tarabarko N.N., Semenovskiy M.L.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимости ее проведения

Готье С.В., Цирульников О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М., Можейко Н.П.

Трансплантация сердца у пациентки молодого возраста с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом

Шляхто Е.В., Гордеев М.Л., Николаев Г.В., Сазонова Ю.В., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Сухова И.В., Моисеева О.М., Первунина Т.М.

Первый отечественный опыт забрюшинной трансплантации поджелудочной железы с формированием дуодено-дуоденоанастомоза

Пинчук А.В., Сторожев Р.В., Балкаров А.Г., Дмитриев И.В., Лазарева К.Е., Муслимов Р.Ш., Пинчук Т.П., Селина И.Е., Кудряшова Н.Е.

Центральный понтинный миелинолиз после ортотопической трансплантации печени (два случая из практики)

Дзядзько А.М., Катин М.Л., Руммо О.О., Щерба А.Е., Сантоцкий Е.О., Минов А.Ф., Гурова М.Ю., Чугунова О.А., Слободин Ю.В., Зубрицкий С.М., Авдей Л.Л.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Белатацепт при трансплантации почки

Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.

Перспективы применения антисмысловой генной терапии при трансплантации органов

Резник О.Н., Скворцов А.Е., Кузьмин Д.О., Тутин А.П., Резник А.О.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем Наталью Аркадьевну Томилину

ИНФОРМАЦИЯ

Первый Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов»

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

Памяти профессора Юлии Михайловны Зарецкой

CASE REPORTS

67 Liver transplantation in children with glycogen storage diseases: risk assessment and necessity of this procedure

Gautier S.V., Tsiurulnikova O.M., Mnatsakanyan D.S., Ilyinsky I.M., Mozheiko N.P.

75 Cardiac transplantation in young patient with dilated cardiomyopathy and secondary anti-phospholipid syndrome

Shlyakhto E.V., Gordeev M.L., Nikolaev G.V., Sazonova Y.V., Naimushin A.V., Rubinchik V.E., Sukhova I.V., Moiseeva O.M., Pervunina T.M.

79 First national experience of retroperitoneal pancreas transplantation with the formation of duodeno-duodenal anastomosis

Pinchuk A.V., Storozhev R.V., Balkarov A.G., Dmitriev I.V., Lazareva K.E., Muslimov R.S., Pinchuk T.P., Selina I.E., Kudryashova N.E.

89 Central pontine myelinolysis after orthotopic liver transplantation (two case reports)

Dzyadzko A.M., Katin M.L., Rummo O.O., Shcherba A.E., Santotsky E.O., Minov A.F., Gurova M.Y., Chugunova O.A., Slobodin Y.V., Zubritsky S.M., Avdei L.L.

LITERATURE REVIEWS

96 Belatacept in renal transplantation

Sushkov A.I., Moysyuk Y.G.

106 Perspectives of antisense gene therapy in organ transplantation

Reznik O.N., Skvortsov A.E., Kuzmin D.O., Tutin A.P., Reznik A.O.

ANNIVERSARY

118 Natalia Arkadyevna Tomilina

INFORMATION

120 The First Russian national congress «Transplantation and organ donation»

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

122 In memory of professor Juliya Mikhaylovna Zaretskaya

Глубокоуважаемые коллеги!

Одним из наиболее важных событий нашей профессиональной жизни в 2013 году должен стать Первый Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов», который состоится 29–31 мая в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Современная трансплантология – это многогранная область медицины, связанная с бурным развитием инновационных технологий, интегрирующая и использующая новейшие достижения во многих областях клинической медицины, таких как хирургия, анестезиология-реаниматология, сердечно-сосудистая хирургия и др., аккумулирующая достижения иммунологии, молекулярной биологии и биохимии, биотехнологии, точных наук.

Развитие трансплантологии немыслимо без связи с развитием регенеративной медицины, созданием биоискусственных органов и систем; без дальнейшей разработки и углубленного решения научных проблем, получения новейшей научно-практической информации, возможности обмена опытом, в том числе с ведущими мировыми трансплантологическими клиниками; приобретения и совершенствования профессиональных знаний в области трансплантологии и регенеративной медицины; организации и координации донорства органов.

Конгресс – это не только научное, но и крупное общественное событие. Программа конгресса будет включать выступления представителей высших органов государственной власти, ведущих российских и зарубежных организаторов здравоохранения, ученых и специалистов; анализ российского и международного опыта организации и координации донорства органов; законодательного регулирования механизма получения донорских органов для клинической трансплантации.

Главная идея Первого Российского национального конгресса трансплантологов – интеграция клинических дисциплин, науки и практики. Под таким названием в рамках конгресса состоится Форум научных медицинских обществ. В программе Конгресса: IV Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», III Шумаковские чтения, III Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференции «Регенеративная медицина и клеточные технологии», «Критические технологии в современной медицине», лекции, «круглые столы» с участием мировых и российских лидеров медицины и биомедицинской науки.

Проведение конгресса будет способствовать консолидации наших усилий, разработке новых научных аспектов клинической и экспериментальной трансплантологии, смежных специальностей, увеличению объема, качества и улучшению организации трансплантологической помощи населению Российской Федерации.

*С уважением
главный редактор журнала,
председатель Российского трансплантологического общества,
академик РАН*



A handwritten signature in black ink, consisting of stylized letters and a long vertical stroke.

С.В. Гомья

ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ РАЗВИТИИ ЕГО ВАСКУЛОПАТИИ

Честухин В.В.¹, Миронков А.Б.¹, Тюняева И.Ю.¹, Рядовой И.Г.¹, Захаревич В.М.^{1, 2},
Миронков Б.Л.¹

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

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных
органов, г. Москва

Цель исследования: показать возможность использования функциональных критериев состояния миокарда левого желудочка сердечного трансплантата в оценке выраженности его васкулопатии. **Методы и результаты.** Оценивали диастолическую функцию ЛЖ путем определения скоростей трансмитрального потока эхокардиографическим методом и состояние коронарного русла с помощью коронарографии у 57 реципиентов в процессе динамического ежегодного наблюдения в сроки от 9 дней до 15 лет после трансплантации сердца (ОТТС). Выявлена связь между выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ и наличием ангиографических признаков болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). **Заключение.** Показатели диастолической дисфункции ЛЖ могут быть использованы в определении выраженности патологических изменений сердечного трансплантата, вызванных васкулопатией.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, васкулопатия трансплантированного сердца.

ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY DEVELOPMENT

Chestukhin V.V.¹, Mironkov A.B.¹, Tyunyaeva I.Y.¹, Ryadovoy I.G.¹, Zakharevich V.M.^{1, 2},
Mironkov B.L.¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Aim. The study was aimed to show a possibility of using functional criteria of the allograft left ventricle to assess severity of cardiac vasculopathy. **Methods and results.** 57 recipients (9 days–15 years after heart transplantation) underwent annual follow-up. Left ventricle diastolic function was assessed by determining the velocities of transmitral flow according to echocardiography, coronary state was assessed by coronary angiography. The relationship between the severity of left ventricle diastolic dysfunction and the presence of angiographic evidence of cardiac allograft vasculopathy was revealed. **Conclusion.** Parameters of left ventricle diastolic dysfunction can be used to determine the severity of pathological changes in myocardium of transplanted heart caused by cardiac allograft vasculopathy.

Key words: diastolic dysfunction, cardiac allograft vasculopathy.

Статья поступила в редакцию 24.01.13 г.

Контакты: Миронков Борис Леонтьевич, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник.

Тел. 8 499 158 01 13, e-mail: mironkov@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) в 2010 году опубликовало результаты обсуждения проблемы васкулопатии сердечного трансплантата на основе глубокого анализа проведенных к этому времени исследований [5]. Проблемой остается отсутствие общепринятых стандартов в номенклатуре болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). Первые классификации, созданные на основе ангиографической картины, не получили общего признания из-за недостаточной прогностической ценности и были оттеснены появлением более продвинутого инструмента визуализации – внутрисосудистого ультразвука. Недостатки стандартизации, в свою очередь, привели к неточной интерпретации результатов различных исследований данной проблемы и возникновению вопросов, не имеющих ответов по сей день. К нерешенным вопросам проблемы БКАПС ISHLT относит, в частности, следующие. Васкулопатию какой выраженности нужно считать значимой? А также какую роль играет выраженность дисфункции трансплантата в создании классификации БКАПС и какова ценность новых неинвазивных методов исследования?

В ФНЦТИО им. академика В.И. Шумкова накоплен определенный опыт наблюдения пациентов, перенесших операцию ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), который позволяет представить собственные результаты для обсуждения поставленных вопросов.

Цель работы: показать возможность использования функциональных критериев состояния миокарда левого желудочка сердечного трансплантата в оценке выраженности болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 47 мужчин и 10 женщин в возрасте от 16 до 65 лет, которые регулярно, с интервалом 6–12 месяцев, обследовались функциональными (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография с доплеровской оценкой трансмитрального потока – ЭХОКГ), радиоизотопными (радиоизотопная вентрикулография) и инвазивными (коронарография – КГ, эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) методами в сроки от 9 дней до 15 лет после ОТТС. В процессе наблюдения пациентов были проанализированы 187 коронарограмм, полученных в результате комплексного обследования, включающего функциональные исследования. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин А или такролимус, препараты

микофеноловой кислоты или азатиоприн и глюкокортикоиды). У 23 пациентов (40,4%) по данным коронарографии на различных этапах после ОТТС выявлено стенозирующее поражение коронарных артерий пересаженного сердца. В 19 случаях изменения были отнесены к А-типу по классификации Gao et al. [4] (стенозы 70% и более преимущественно проксимальных сегментов коронарного русла), который позволяет выполнить эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда (рис. 1), в 4 случаях наблюдали С-тип, который характеризовался распространенным окклюзирующим поражением преимущественно дистального русла (рис. 2 и 3).

Интервал времени между ОТТС и ангиографическими проявлениями болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) колебался от 12 до 180 месяцев (в среднем $63,4 \pm 8$ месяцев). Динамическое многолетнее наблюдение позволило выявить изменения функциональных показателей левого желудочка сердечного трансплантата при развитии ангиографических признаков васкулопатии. Сформированы две группы данных: одна объединяет результаты обследования пациентов до появления ангиографических признаков БКАПС, вторая представляет данные функциональных и радиоизотопных исследований при наличии ангиографических признаков БКАПС. В данное исследование не включали результаты обследования при наличии признаков реакции отторжения трансплантата клеточного или гуморального типов.

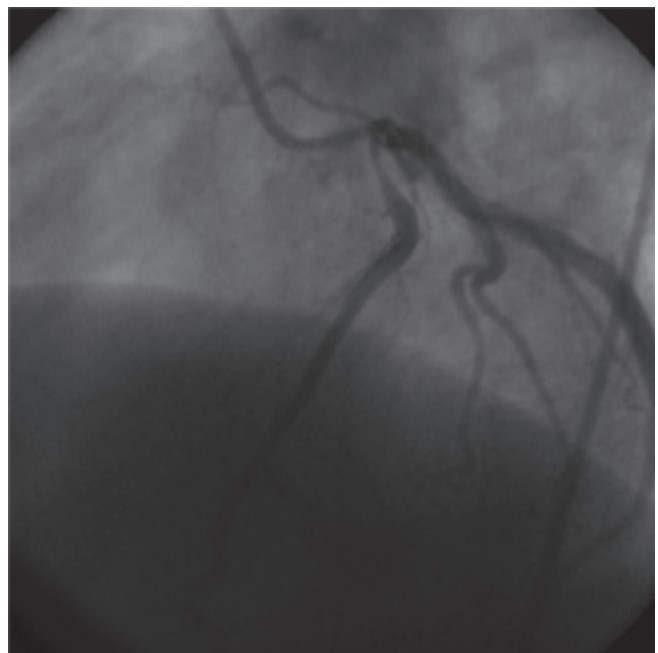


Рис. 1. Больная Ж., 24 года. Через 3 года после ОТТС. Стеноз 90% проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви

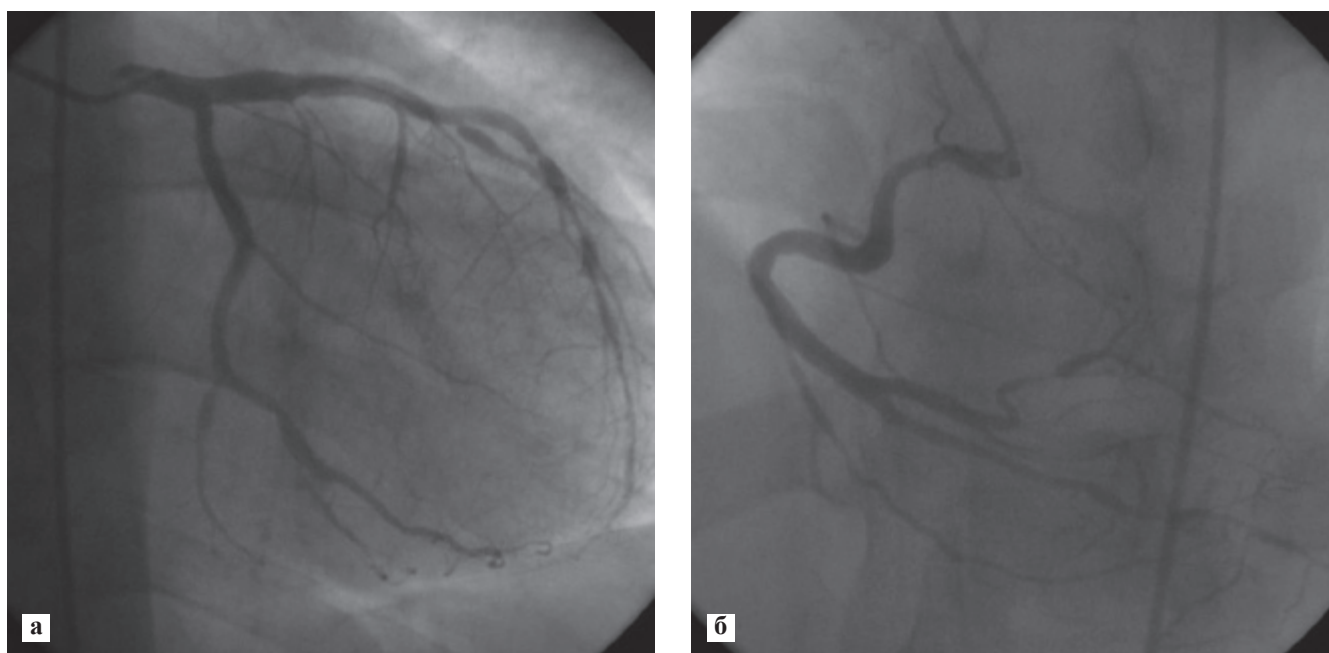


Рис. 2. Больной С., 30 лет. Через 3 года после ОТТС: а – выраженное стенозирование дистального сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; б – выраженное стенозирование дистальных сегментов правой коронарной артерии

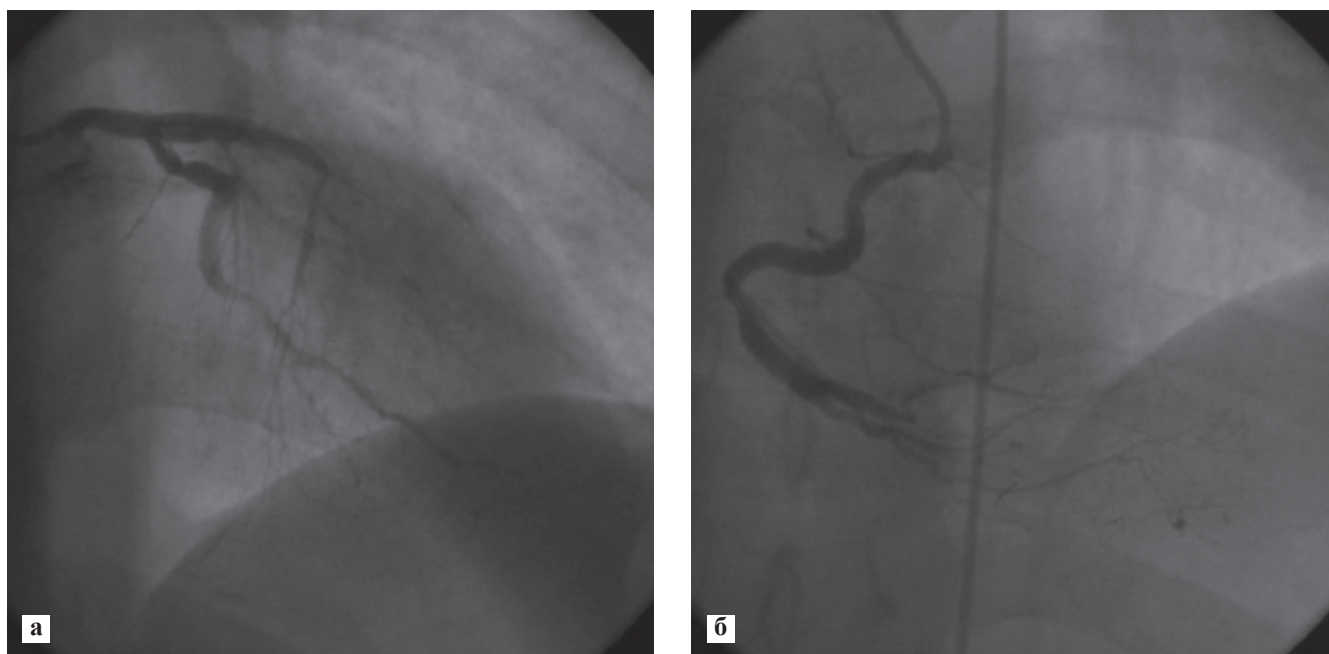


Рис. 3. Больной С., 33 года. Через 4,5 года после ОТТС. а – облитерация дистального сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; б – облитерация дистальных сегментов правой коронарной артерии

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные в табл. 1 данные показывают отсутствие специфических ЭКГ признаков васкулопатии сердечного трансплантата.

Следует отметить, что у пациентов с пересаженным сердцем и наличием поражения коронарных артерий трансплантата ишемические, очаговые изменения ЭКГ (депрессия сегмента ST и форми-

рование патологических зубцов Q) наблюдаются в единичных случаях. Примерно в 60% случаев в обеих группах практически невозможно анализировать ЭКГ из-за наличия блокады ножек пучка Гиса (БНПГ) или электрокардиостимуляции (ЭКС). В тех случаях, когда ЭКГ можно анализировать, частота ишемических изменений в виде депрессии ST-сегмента или динамики T-зубца не различалась в

обеих группах. Таким образом, из представленных данных следует, что ЭКГ при оценке кровоснабжения миокарда у пациентов после трансплантации сердца является малоинформативным методом. Высокая частота БНАПГ или ЭКС существенно ограничивают использование функциональных проб для оценки кровоснабжения сердечного трансплантата.

Анализ результатов эхокардиографических исследований показал увеличение конечно-систолических объемов (КСО) при развитии БКАПС и умеренное снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) (табл. 2).

Снижение ФИ ЛЖ выявлено и методом радиоизотопной вентрикулографии при обнаружении гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях трансплантата (табл. 4). Более информативными в выявлении особенностей деятельности ЛЖ трансплантированного сердца при развитии коронарной ангиопатии оказались ультразвуковые и радиоизотопные методы, отражающие механическую активность миокарда и скоростные параметры диастолической фазы сердечного цикла (табл. 3 и 4).

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, полученные радиоизотопными ме-

тодами, полностью совпадают с данными ультразвуковых исследований и демонстрируют более высокую достоверность значений. Кроме того, радиоизотопная вентрикулография позволяет одновременно оценивать скоростные и объемные параметры как диастолической, так и систолической фазы деятельности сердца (табл. 4).

Изучение механической активности трансплантированного сердца с признаками БКАПС ультразвуковыми методами выявило значительно более выраженные изменения диастолической функции левых отделов сердца (уменьшение VE на 50%) по сравнению с систолической (снижение ФИ ЛЖ на 8%). При БКАПС патологическим фактором является дефицит кислорода, связанный со стенотическим поражением коронарных артерий. Учитывая, что диастола – энергозависимый процесс, недостаточное поступление кислорода препятствует полноценному диастолическому расслаблению ЛЖ. При этом повышается жесткость миокарда ЛЖ в целом. Как следует из данных табл. 3 и 4, при БКАПС происходит снижение скорости кровотока через митральный клапан в начальную треть диастолы примерно на 50% и увеличение скорости кровотока в конечную часть диастолы – систолу предсердий. В здоровом

Таблица 1

Сравнительная оценка ЭКГ в зависимости от наличия ангиографических признаков БКАПС

ЭКГ	Пациенты без БКАПС (n = 42)	Пациенты с БКАПС (n = 23)
Без изменений	13 (30,9%)	5 (21,7%)
Блокада ножек пучка Гиса	16 (38,1%)	11 (47,8%)
ЭКС-стимуляция	6 (14%)	3 (13,2%)
Динамика Т-зубца	5 (12,9%)	2 (8,7%)
Динамика ST-интервала	2 (4,8%)	1 (4,3%)
Q-ИМ	нет	1 (4,3%)

Таблица 2

Динамика объемных показателей ЛЖ при поражении коронарных артерий трансплантата

Показатели ЭхоКГ	До выявления изменений в КАПС (n = 42)	При поражении КАПС (n = 23)	P
КДО, мл	90,1 ± 24,1	99,2 ± 33,4	>0,05
КСО, мл	25,3 ± 8,2	36,1 ± 10,8	<0,05
ФИ, %	71,7 ± 8,1	64,1 ± 10,9	<0,05

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФИ – фракция изгнания; КАПС – коронарные артерии пересаженного сердца.

Таблица 3

Изменения диастолической функции ЛЖ при поражении коронарных артерий трансплантата, по данным доплеровского метода исследования митрального потока

Показатели ЭхоКГ	До изменений в КАПС (n = 42)	При поражении КАПС (n = 23)	p
VE, м/с	0,89 ± 0,31	0,42 ± 0,28	<0,05
VA, м/с	0,51 ± 0,27	0,73 ± 0,23	>0,05
Отношение VE/VA	1,7 ± 0,23	0,56 ± 0,19	<0,05

Примечание. VE – скорость раннего диастолического наполнения; VA – скорость позднего диастолического наполнения; КАПС – коронарные артерии пересаженного сердца.

Таблица 4

Изменения показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, по данным радиоизотопной вентрикулографии

Показатели	До изменений в КАПС (n = 35)	При поражении КАПС (n = 20)	p
ФИ, %	65,16 ± 8,2	54,35 ± 7,6	<0,05
МСИ, мл/с	340,71 ± 94,4	282,65 ± 81,8	<0,05
ФН, % за 1/3 диастолы	36,56 ± 5,4	27,6 ± 4,2	<0,05

Примечание. ФИ – фракция изгнания; МСИ – максимальная скорость изгнания; ФН – фракция наполнения ЛЖ; КАПС – коронарные артерии пересаженного сердца.

сердце высокая скорость заполнения ЛЖ в начальную часть диастолы (60% от всего диастолического объема) и обусловлена активным расправлением эластического каркаса ЛЖ, сжатого подобно пружине во время систолы. То есть энергия сокращения ЛЖ частично аккумулируется в эластическом каркасе и реализуется во время диастолы для быстрого расправления полости с созданием градиента отрицательного давления между предсердием и желудочком, обеспечивающим присасывающую функцию ЛЖ [1]. При БКАПС ФИ ЛЖ снижается, т. е. уменьшается степень сжатия эластического каркаса и снижается скорость расправления ЛЖ, уменьшается градиент давления между левым предсердием и левым желудочком сердца в раннюю диастолу и соответственно падает скорость заполнения ЛЖ в этот период, что отражается снижением величины волны «Е» примерно на 50%. Увеличение скорости заполнения ЛЖ в конце диастолы осуществляется за счет компенсаторного повышения механической активности левого предсердия.

Из представленных данных следует, что вызванная БКАПС ишемия миокарда изменяет скоростные характеристики потока крови в различные фазы диастолы, однако сохраняет при этом главный показатель диастолы – объем заполнения ЛЖ. Тип трансмитрального диастолического спектра соответствует нарушению расслабления ЛЖ, характерному для ишемии миокарда [6]. Функциональные критерии, определяющие состояние миокарда ЛЖ трансплантата, достоверно показывают нарушение диастолической функции ЛЖ в процессе развития васкулопатии. Характер этих изменений отражает, по современным представлениям, выраженность ишемии миокарда [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Первый консенсус, достигнутый советом и комитетом образования ISHLT, гласит: коронарная ангиография в совокупности с оценкой функции трансплантата обладают на сегодняшний день самым высоким уровнем доказательности для включения этих данных в разрабатываемую классификацию. Несомненным достоинством ангиографии является ее универсальность, как для взрослых пациентов, так и для детей, и применимость на любом этапе после трансплантации (как при длительном, динамическом наблюдении, так и для разовой оценки).

Консенсус 2. Определенное с помощью ВСУЗИ утолщение интимы может быть наиболее полезным прогностическим критерием на любом этапе после ТС. Данная находка позволяет предположить дальнейшее развитие васкулопатии с формированием ангиографически значимых изменений и влиять на тактику лечения, однако рекомендовать рутинно

использовать ВСУЗИ всем пациентам на сегодняшний день представляется нецелесообразным. Если же принято решение использовать ВСУЗИ для обнаружения субклинических изменений, следует выполнять поиск утолщения интимы эпикардиальных артерий в сегментах протяженностью более 40–50 мм в 1 и более сосудах.

Консенсус 3. Неинвазивная ангиография при помощи компьютерного томографа не может являться полноценной заменой стандартной инвазивной коронарной ангиографии при оценке БКАПС. Недостаточная точность оценки всех ветвей коронарного русла, более низкая чувствительность и специфичность метода не позволяет рекомендовать его в качестве рутинного. Основным преимуществом компьютерной ангиографии остается более низкая лучевая нагрузка на пациента, что может быть немаловажным в отдельных клинических ситуациях.

Консенсус 4. Эндомиокардиальная биопсия, иммунологические маркеры, генетические и другие биомаркеры (натрийуретический пептид, тропонины, С-реактивный белок), исследования функции микроциркуляторного русла, получение изображений с использованием нагрузочных проб не рекомендованы к использованию в создании данной классификации БКАПС. Это решение основано на отсутствии стандартизованных подходов к интерпретации полученных результатов, недостаточной специфичности и проблеме низкой воспроизводимости данных показателей в различных клиниках.

Перечисленные консенсусы легли в основу предлагаемой ISHLT классификации БКАПС [5]. Внедрение данной классификации подразумевает использование следующих критериев.

1. Классификация основывается на комбинации полученных ангиографических данных и результатах измерений функции трансплантата.
2. Описание ангиографических данных должно включать описание наиболее выраженного стеноза на уровне ствола ЛКА, основных артерий, ветвей второго порядка.
3. Для оптимальной оценки необходимо купировать возможный спазм коронарного русла.
4. Функция трансплантата должна быть оценена путем измерения фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) в сочетании с оценкой внутрисердечной гемодинамики (рестриктивный тип диастолической дисфункции).

Рестриктивный тип диастолической дисфункции сердечного трансплантата является конечной стадией поражения миокарда ЛЖ и определяется как клинически выраженная симптоматическая сердечная недостаточность с эхокардиографически измеренным соотношением скорости потоков Е к А более 2 (>1,5 для детей), укорочением времени изволюционного расслабления (<60 мсек), укорочением

времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (<150 мсек) или рестриктивными гемодинамическими показателями (давление в правом предсердии >12 мм рт. ст., давление заклинивания легочного капилляра >25 мм рт. ст., сердечный индекс <2 л/мин/м²).

Рекомендованная ISHLT классификация БКАПС

ISHLT CAV₀ (васкулопатия сердечного трансплантата не значимая): Ангиографических изменений не выявлено.

ISHLT CAV₁ (легкая): Стеноз ствола ЛКА <50%, основных ветвей <70%, или любой ветви <70% (включая диффузное сужение) без дисфункции трансплантата.

ISHLT CAV₂ (умеренная): Стеноз ствола ЛКА ≥50%, основных ветвей ≥70%, или любой ветви второго порядка ≥70% без дисфункции трансплантата.

ISHLT CAV₃ (выраженная): Стеноз ствола ЛКА ≥50%, двух и более основных ветвей ≥70%, или любой ветви второго порядка ≥70% во всех трех основных бассейнах; или ISHLT CAV₁, или ISHLT CAV₂ в сочетании с дисфункцией трансплантата (определяемая как ФИЛЖ ≤45%, обычно в сочетании с нарушением локальной сократимости ЛЖ), или признаки значимой рестриктивной диастолической дисфункции [5].

Однако между стадией выраженных нарушений диастолической функции ЛЖ и сохранной диастолической функции есть промежуточные состояния, которые возможно количественно оценивать неинвазивными методами диагностики и получать таким образом динамическую картину патологического процесса или, что может быть еще важнее, определять эффективность лечения.

На наш взгляд, умеренная стадия васкулопатии коронарных артерий (CAV₂) может быть дополнена результатами оценки диастолической функции левого желудочка трансплантата с помощью эхокардиографии и импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока. Предлагаемые ISHLT критерии дисфункции трансплантата соответствуют рестриктивной фазе нарушения диастолической функции, которая проявляется необратимыми клиническими симптомами сердечной недостаточности [2]. Выявление признаков стадии диастолической дисфункции ишемического типа, определяемой как нарушение расслабления ЛЖ, свидетельствующее о наличии ишемии миокарда, является продуктивным моментом диагностики

патологического процесса в коронарном русле и сердечной мышце и позволяет на данном этапе применить эндоваскулярную реваскуляризацию как метод лечения данного состояния. Кроме того, оценка диастолической дисфункции может быть инструментом оценки эффективности лечения БКАПС. Для практического использования критериев выраженности диастолической дисфункции в оценке болезни коронарных артерий пересаженного сердца предстоит масштабная работа по определению параметров чувствительности и специфичности используемых показателей.

ISHLT CAV₃ стадия БКАПС, представляющая собой сочетание тяжелого поражения коронарного русла и рестриктивной формы поражения миокарда, ограничивает возможности реваскуляризации не только в силу тяжести поражения артерий сердца, но и в силу необратимых изменений миокарда. Данная стадия БКАПС в большинстве случаев ставит вопрос о необходимости ретрансплантации сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели диастолической дисфункции ЛЖ могут быть использованы в определении выраженности патологических изменений сердечного трансплантата, вызванных васкулопатией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 2. С. 3–14.
2. Bonow R.O., Udelson J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Ann. Intern. Med. 1992. Vol. 117. P. 502–510.
3. Brutsaert D.L., Sys S.U. Systolic and diastolic heart function // J. Cardiovasc. Pharm. 1996. Vol. 28 (2). P. 1–8.
4. Gao S.Z., Alderman E.L., Schroeder J.S. et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings // J. Am. Coll. Cardiol. 1988. Vol. 12. P. 334–340.
5. Mehra M.R., Crespo-Leiro M.G., Dipchand A. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy–2010 // J. Heart Lung Transplant. 2010. Vol. 29. P. 717–727.
6. Thomas J.D., Weyman A.E. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: Physics and physiology. Circulation. 1991. Vol. 84. P. 977–990.

МНОГОФАКТОРНАЯ ОЦЕНКА ПОСМЕРТНОГО ДОНОРА С ПОЗИЦИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Хубутия М.Ш.¹, Тарабрин Е.А.¹, Головинский С.В.¹, Абакумов М.М.¹, Виноградов В.Л.¹, Минина М.Г.², Цурова Д.Х.¹, Левицкая Н.Н.¹, Гасанов А.М.¹, Галайко С.В.¹, Самсонова М.В.³

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», г. Москва

² Московский координационный центр органного донорства, г. Москва

³ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Цель исследования. Адекватная оценка и разработка специальных мероприятий по защите и восстановлению морфофункциональных свойств легких потенциального донора. **Методы и результаты.** В период с мая 2011 года по май 2012 года наблюдали 37 доноров с диагнозом смерти мозга. Было выполнено 5 билатеральных трансплантаций легких, и только в 2 случаях доноры были определены как удовлетворительные. У большинства реципиентов ранний послеоперационный период протекал удовлетворительно. **Заключение.** Предложенный многофакторный алгоритм поддержки донора со смертью мозга позволяет эффективно отбирать доноров для трансплантации легких с удовлетворительным результатом в раннем послеоперационном периоде. Однако следование идеальным критериям не позволяет оказывать эффективную помощь пациентам в терминальной стадии болезни легких, включенным в лист ожидания трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация легких, алгоритм оценки донора легких, критерии пригодности трупного донора легких.

MULTIFACTORIAL ASSESSMENT OF POSTMORTEM LUNG DONOR

Khubutiya M.S.¹, Tarabrin E.A.¹, Golovinsky S.V.¹, Abakumov M.M.¹, Vinogradov V.L.¹, Minina M.G.², Tsurova D.H.¹, Levitskaya N.N.¹, Gasanov A.M.¹, Galayko S.V.¹, Samsonova M.V.³

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

² Moscow Coordination Center for Organ Donation, Moscow

³ Research Institute of Pulmonology, Moscow

The appropriate evaluation and the development of special measures to protect donor lungs are important factors for successful lung transplantation. **Aim.** To develop and determine the effectiveness of the protocol of morpho-functional assessment of potential lung donor. **Methods and results.** During the period from May, 2011 to May, 2012, 37 donors with diagnoses of brain death were surveyed. 5 bilateral lung transplantations were performed only in 2 cases donors have been evaluated as «ideal». In the majority of recipients early postoperative period was evaluated as satisfactory. **Conclusion.** Designed multivariate algorithm of donor with brain death assessment, effectively implemented through the selection of donors for lung transplantation with satisfactory results in the early postoperative period. However, compliance with ideal criteria will not allow to effectively provide care for patients with terminal lung disease under conditions of continuous growth of «waiting list».

Key words: lung transplantation, algorithm of donor lungs evaluation, postmortem lung donor acceptability criteria.

Статья поступила в редакцию 20.12.12 г.

Контакты: Головинский Сергей Владимирович, научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Тел.: 8 903 172 65 04, e-mail: gols3@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов является единственным методом лечения ряда тяжелых хронических заболеваний в терминальной стадии. Разработка новых лекарственных средств и инструментально-лабораторных методов, контролирующих состояние и функцию пересаженных органов, позволяет добиться высокого качества и значительной продолжительности жизни пациентов после трансплантации. Фактором, сдерживающим развитие данного раздела медицины, является нехватка донорских органов. Эта проблема наиболее актуальна при трансплантации легких. По данным мировой литературы, не более 15–20% доноров с установленной смертью головного мозга становятся донорами легких [18, 19]. Таким образом, коэффициент эффективного использования донорских легких, то есть процентное отношение использованных для трансплантации органов к общему количеству эффективных доноров, наименьший в сравнении с другими солидными органами, такими как сердце, почки, печень и поджелудочная железа.

Эффективным донором является пациент с установленным на основании действующего законодательства диагнозом смерти головного мозга [1] или пациент с констатированной биологической смертью (после остановки сердечной деятельности), у которого не менее одного солидного органа было изъято и использовано для трансплантации. Операции изъятия донорского органа предшествуют оценка его морфофункционального состояния (то есть определение критериев пригодности) в организме потенциального донора – пациента с подозрением на смерть головного мозга или с травмой/заболеванием, не совместимым с жизнью, на фоне проводимого комплекса реанимационных мероприятий и поддерживающей интенсивной терапии с начатой процедурой диагностики смерти головного мозга. После установки диагноза смерти головного мозга или необратимой остановки кровообращения (актуальный донор) завершается оценка и принимается решение о возможности пересадки [2, 9].

Разработке алгоритма оценки донора и роли каждого оцениваемого критерия в формировании заключения о возможности использования легких для трансплантации посвящено большое количество публикаций в иностранных медицинских журналах. В отечественной литературе, по данным расширенного поиска за период с 2009-го по 2012 год в базе электронной научной библиотеки <http://elibrary.ru>, включающей 550 медицинских журналов, только 73 публикации посвящены теме донорских органов и тканей, но ни одна из них не освещает вопросов трупной пересадки легких.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено исследование, целью которого стали разработка и определение эффективности протокола морфофункциональной оценки потенциального трупного донора легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа трансплантации легких в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского началась в мае 2011 года. Нами были осмотрены все потенциальные доноры, информация о которых поступала из Московского координационного центра органного донорства (МКЦОД). За период с мая 2011-го по май 2012 года мы обследовали 37 доноров с установленным диагнозом смерти головного мозга.

С целью оптимизации работы процесс оценки донора на предмет возможной пересадки легких разделен на три этапа: начальный, предварительный и окончательный (рис. 1).

Начальная оценка, которая не требует специальных знаний и инструментов, осуществлялась сотрудниками МКЦОД, и в соответствии с ее результатами принималось решение о необходимости вызова специализированной донорской бригады.

Для решения задач многофакторной (предварительной и окончательной) оценки потенциального донора в состав донорской бригады входили следующие специалисты:

- торакальный хирург-трансплантолог;
- анестезиолог-реаниматолог;
- врач эндоскопической диагностики;
- врач цитологической диагностики.

Процесс предварительной оценки потенциального донора легких включал в себя:

- 1) изучение истории болезни: паспортной части (пол, возраст, группа крови), анамнеза (наличие заболеваний легких, операций на грудной клетке, курение, употребление наркотиков), истории и длительности заболевания или травмы, послуживших причиной настоящего состояния (в том числе наличие периодов асистолии или неуправляемой гипотонии, рвоты, время и место интубации трахеи и начала искусственной вентиляции легких);
- 2) физикальный осмотр (в первую очередь груди) и определение антропометрических характеристик (рост и окружность груди);
- 3) диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с выполнением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для цитологического и микробиологического исследования;
- 4) срочное цитологическое (в первую очередь бактериоскопическое) исследование материала БАЛ;
- 5) оценку имеющихся рентгенограмм и данных компьютерной томографии груди (при наличии),

- выполнение новой рентгенограммы груди через 10–15 минут после ФБС в режиме инспираторной паузы;
- б) оценку индекса оксигенации (ИО), который рассчитывался по формуле: $(PaO_2 \times 100\%) : FiO_2$, где PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, FiO_2 – фракция кислорода в дыхательной смеси; оценка производилась по данным имеющихся анализов кислотно-

- основного состояния (КОС) артериальной крови, а также по данным повторного исследования КОС через 5–10 минут после ФБС при заданных параметрах искусственной вентиляции легких (ИВЛ): $FiO_2 = 100\%$ и положительном давлении в конце выдоха (ПДКВ) 5 см вод. ст.;
- 7) определение показателей общего статуса: данных клинических анализов крови, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений

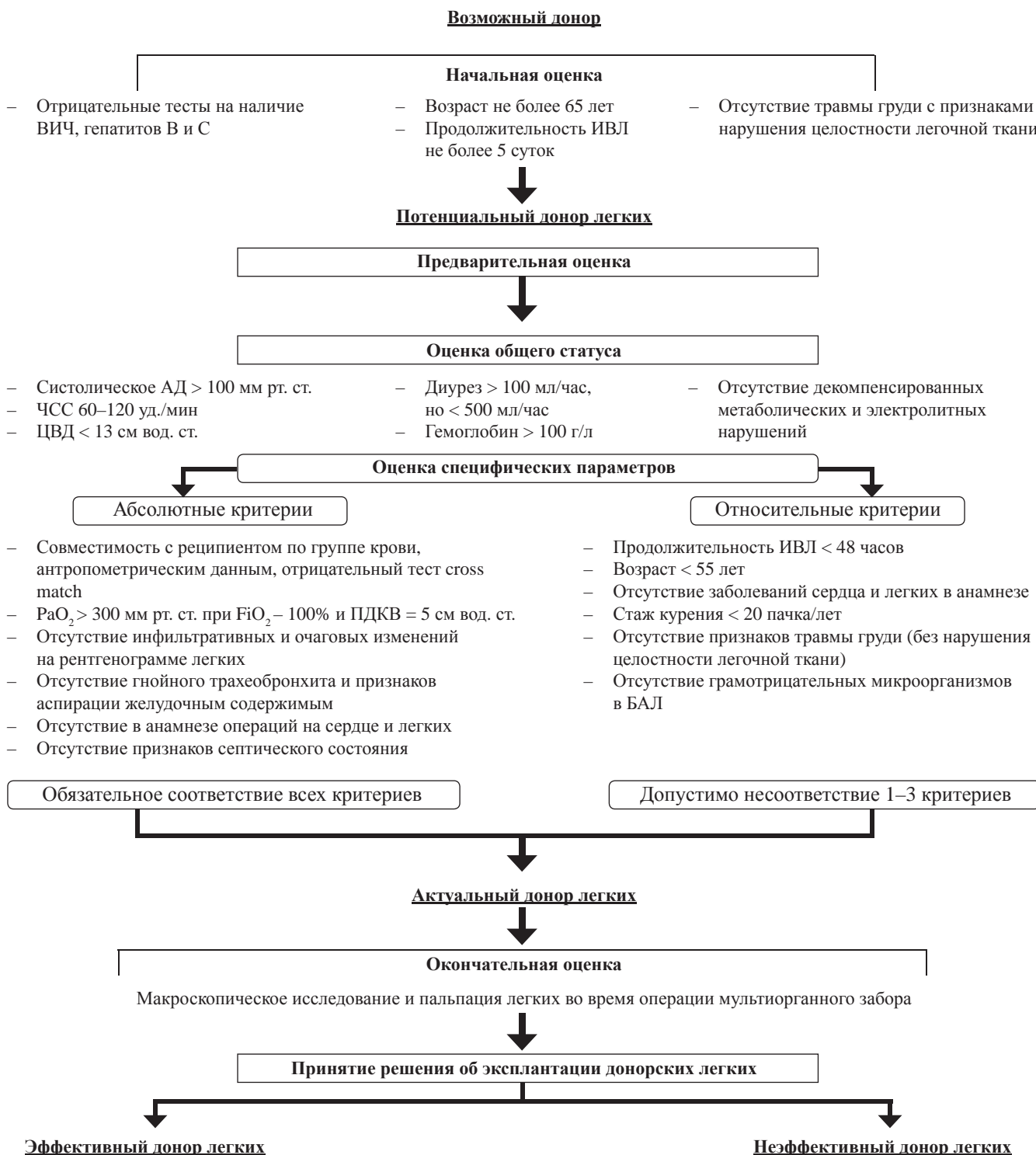


Рис. 1. Алгоритм оценки трупного донора легких

(ЧСС), центрального венозного давления (ЦВД), баланса введенной и выделенной жидкости за истекшие сутки и последний час.

После принятия положительного решения о возможности использования легких для трансплантации по данным предварительной оценки проводили комплекс мероприятий, направленных на защиту и/или восстановление морфофункциональных свойств легких донора. Окончательную оценку пригодности легких для пересадки проводили во время операции мультиорганного изъятия, и она включала в себя:

- 1) оценку состояния плевральных полостей;
- 2) оценку состояния легочной ткани и элементов корня легкого при заданных параметрах ИВЛ (дыхательный объем 8–10 мл/кг, ПДКВ 5 см вод. ст.);
- 3) оценку состояния легочной ткани при маневре рекрутирования и при отключении ИВЛ;
- 4) выполнение фибробронхоскопии (при необходимости);
- 5) исследование газового состава артериальной крови (при необходимости);
- 6) исследование газового состава крови селективно в легочных венах (при необходимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 37 потенциальных доноров после предварительной оценки 11 признаны пригодными для возможной трансплантации легких (актуальные доноры легких). Однако после окончательной оценки только у 7 из них произведена эксплантация, из которых 5 (эффективные доноры легких) двулегочных комплексов использованы для пересадки (рис. 2).

Среди осмотренных потенциальных доноров преобладали те, смерть которых была обусловлена травмой (73%). Изолированное повреждение цен-

тральной нервной системы в результате черепно-мозговой травмы было у 15 (40,5%), а в результате острого нарушения мозгового кровообращения не-травматического характера – у 9 (24%). У остальных 13 (35,5%) причина смерти головного мозга была обусловлена сочетанной черепно-мозговой травмой или отравлением.

Мужчин было в 2,4 раза больше, чем женщин (26 и 11 человек соответственно), а средний возраст составил 37 лет (от 22 до 55 лет). Средние значения роста и окружности груди потенциальных доноров мужского пола составили соответственно $177,8 \pm 6,35$ см и $92,7 \pm 5,6$ см, а женского – $162,3 \pm 3,11$ см и $83,6 \pm 4,88$ см.

Распределение потенциальных доноров по группе крови представлено на рис. 3.

Средняя продолжительность ИВЛ до начала диагностики смерти головного мозга составила 32,5 часа (от 4 до 84 часов). Среднее значение индекса оксигенации артериальной крови на момент начала диагностики смерти головного мозга находилось в пределах $406,9 \pm 98$ мм рт. ст.

В 15 наблюдениях (40,5%) уже при изучении имевшихся данных рентгенографии (или компьютерной томографии) груди были выявлены признаки повреждения легких, подтвержденные в ходе комплексной оценки и послужившие причиной невозможности использования их для трансплантации. В остальных случаях при первичном рентгеновском исследовании патологии выявлено не было, однако при дальнейшем обследовании и выполнении контрольных рентгенограмм груди в 7 наблюдениях (18,9%) выявлены изменения, которые были уточнены данными эндоскопической диагностики или в ходе окончательной оценки легких и послужили основанием для отказа.

Результаты проведенной ФБС послужили самостоятельным поводом для исключения 15 потенци-

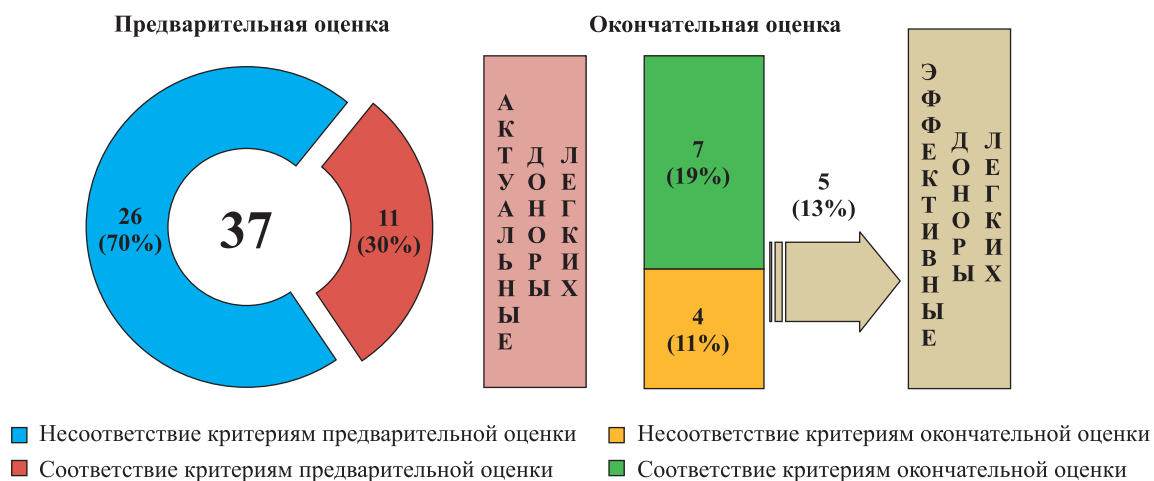


Рис. 2. Эффективность трупного донорства (от доноров с установленным диагнозом смерти головного мозга) в исследуемой группе

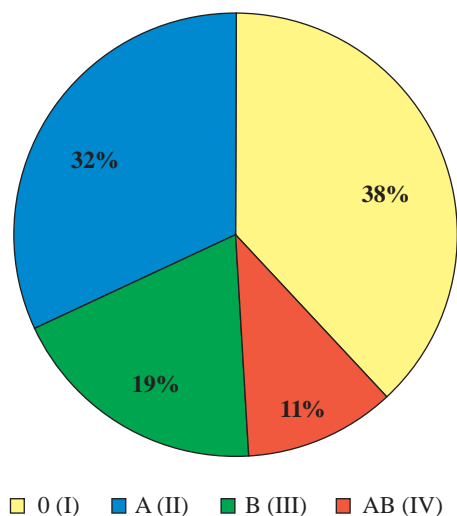


Рис. 3. Распределение потенциальных доноров по группе крови

альных доноров (40,5%). У 13 (35%) были выявлены изменения слизистой оболочки бронхов, которые не были расценены как абсолютное противопоказание, однако только у 4 из них после завершения этапа предварительной оценки легкие подверглись окончательной оценке во время операции мультиорганного изъятия. У остальных потенциальных доноров (9 или 24,5%) было выявлено удовлетворительное состояние слизистой оболочки без признаков патологического содержимого в просвете трахеобронхиального дерева, но у 4 из них отказ был обусловлен данными других методов предварительной оценки.

При срочном цитологическом исследовании бронхоальвеолярного смыва (13 наблюдений) у 3 доноров (23%) была выявлена грамотрицательная флора в большом количестве, что послужило поводом для их исключения.

Суммарные данные причин отказа, по данным предварительной оценки потенциального донора легких, представлены в табл. 1.

На этапе окончательной оценки в двух наблюдениях обнаружены патологические изменения в легких, не позволившие использовать их для трансплантации, а именно буллезные изменения (1) и диффузные кровоизлияния в легочной ткани (2). А в двух других отказ был связан не с оценкой как таковой, а с развитием неотложных состояний, не позволившим ее провести: острый отек легких с прогрессирующим снижением оксигенации (3) и остановка сердечной деятельности во время начала операции мультиорганного изъятия (4).

Причинами отмены пересадки легких после принятия положительного решения, по данным окончательной оценки актуального донора, стали повреждение трансплантата на этапе его эксплантации в одном наблюдении и неадекватная пневмоплегия с формированием обширных зон отека и депониро-

Таблица 1

Причины исключения потенциальных доноров, по данным предварительной оценки

Причины отказа	Количество	Частота, %
Бронхолегочная инфекция	13	50
Признаки аспирации желудочным содержимым, по данным ФБС	6	23
Очаговые образования в легких	1	4
Травматическое повреждение легких	1	4
Другие*	5	19
<i>Итого</i>	26	100

Примечание. * – отказ судебной экспертизы; выявление гемотрансмиссивных вирусных инфекций; невозможность констатации смерти головного мозга

вания крови после завершения перфузии консервирующего раствора – в другом.

За анализируемый промежуток времени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского выполнено 5 двусторонних трансплантаций легких. Обобщенная информация о донорах и состоянии реципиентов в первые 72 часа после операции и исходах их лечения представлена в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелый послеоперационный период и часто неудовлетворительные результаты трансплантаций легких в 80–90 гг. XX века обусловили разработку жестких критериев пригодности легких трупного донора (табл. 3) [17]. При соблюдении всех критериев донор считается идеальным, что определяет наименьший вклад состояния донорского органа в развитие осложнений послеоперационного периода, в том числе в риск развития первичной дисфункции трансплантата [8].

В течение последних 10 лет отмечается тенденция к либерализации критериев пригодности донорских легких с целью увеличения частоты трансплантаций и снижения показателей смертности в листах ожидания [6, 20]. Многие трансплантационные центры в Европе и Америке часто используют легочные трансплантаты от так называемых маргинальных доноров (табл. 4).

Исследованиям по расширению границ каждого конкретного показателя морфофункциональных характеристик возможного донора легких посвящено большое количество публикаций в международных медицинских журналах [7, 11]. Появление таких технологий, как рекондиционирование легочного трансплантата вне организма донора и реципиента (системы *ex-vivo lung perfusion*) [16] и экстракорпо-

Таблица 2

Характеристики выполненных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского трансплантаций легких

№	Реципиент			Донор			Особенности операции (ишемия трансплантатов/ длительность операции/ ИК/ЭКМО, мин)	ПДТ (часы)				Бронхолегочные инфекционные осложнения в первую неделю после операции	Исход
	Пол	Возраст	Диагноз	Пол	Возраст	Расширение идеальных критериев		0	12	24	72		
1	Ж	34	ЛАМ	М	32	Нет	400 и 660/660/–/–	0	1	1	1	Двусторонняя пневмония на 5–6-е сутки	Выздоровление
2	М	42	ИЛФ	М	24	Закрытая травма груди	354 и 540/540/–/–	1	2	2	2	Двусторонняя пневмония на 5–6-е сутки	Выздоровление
3	Ж	28	ПЛГ	М	29	Нет	410 и 605/780/ИК 420/–	3	ВА ЭКМО			Нет	Смерть на 9-й день после операции
4	Ж	37	ИЛФ	Ж	27	Продолжительность ИВЛ 84 часа	315 и 480/540/–/–	0	0	1	2	Нет	Смерть на 41-й день после операции
5	Ж	24	СФ	М	28	Наличие грам-отрицательной флоры в БАЛ	410 и 650/800/–/ ВАц ЭКМО	ВАц ЭКМО		1		Двусторонняя пневмония на 5–6-е сутки	Выздоровление

Примечания. М – мужской пол; Ж – женский пол; ПДТ – степень первичной дисфункция трансплантата (по классификации Международного общества трансплантации сердца и легких); ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ПЛГ – первичная легочная гипертензия; СФ – муковисцидоз с поражением легких; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ИК – искусственное кровообращение; ВА ЭКМО – веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, периферическое подключение через бедренные сосуды; ВАц ЭКМО – веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, центральное подключение через аорту и правое предсердие.

Таблица 3

Критерии «идеального» донора легких

Возраст	Менее 55 лет
Соответствие донора и реципиента	По группе крови в системе АВ0 По объему легких и антропометрическим данным
Анамнез	Отсутствие указаний на курение и употребление ингаляционных наркотических средств Отсутствие хронических заболеваний легких и сердца Отсутствие признаков травмы груди, операций на органах груди, онкологических заболеваний
Инфекционный статус	Отсутствие признаков септического состояния Отрицательные тесты на наличие ВИЧ, гепатитов В и С
Причина смерти и оценка сопутствующих смерти состояний	Изолированная черепно-мозговая травма или острое нарушение мозгового кровообращения Отсутствие эпизодов асистолии или длительных эпизодов неуправляемой гипотонии Отсутствие аспирации
Продолжительность ИВЛ	Менее 48 часов
Рентгенография груди	Отсутствие изменений
Бронхоскопия	Отсутствие мокроты и эндоскопических признаков воспаления Отсутствие флоры в бронхоальвеолярном смыве
Газообменная функция	Парциальное давление кислорода в артериальной крови более 350 мм рт. ст. (при фракции кислорода в дыхательной смеси 100% и ПДКВ 5 см вод. ст.)
Интраоперационная ревизия легких во время процедуры мультиорганного изъятия	Отсутствие сращений в плевральной полости Удовлетворительное состояние легочной ткани всех отделов легких

Таблица 4

Расширенные критерии потенциального донора легких [14]

Расширенные критерии общего статуса донора легких
Возраст до 77 лет
Анамнез опухолевых заболеваний с низким потенциалом злокачественности (например, базальноклеточный рак кожи, первичные опухоли головного мозга, за исключением глиобластомы)
Положительные серологические тесты на наличие гепатитов В или С
Несоответствие реципиента и донора по группе крови в системе АВ0 при условии отрицательного теста cross-match
Расширение специфических критериев состояния легких донора
Курение более 20 пачка/лет
Наличие признаков травмы груди без нарушения целостности легочной паренхимы (гемоторакс, пневмоторакс)
Астма в анамнезе
Аспирация кровью
Наличие гнойного секрета в трахеобронхиальном дереве, по данным бронхоскопии, при удовлетворительных показателях газообменной функции
Продолжительность вентиляции более 48 часов
Наличие в бронхоальвеолярном смыве грамотрицательной флоры при условии адекватной антибактериальной профилактики у донора
Незначительные диффузные или ограниченные локальные изменения, по данным рентгенографии груди
Несоответствие по объему легких с последующей редукцией объема легочных трансплантатов в организме реципиента
Парциальное давление кислорода в артериальной крови не менее 250 мм рт. ст.

ральная мембранная оксигенация (ЭКМО) открывают новые возможности увеличения количества трансплантаций за счет использования донорских органов, ранее считавшихся непригодными. Одним из новых направлений является использование в целях трансплантации легких донора после остановки сердечной деятельности [13]. Однако следует отметить, что общей особенностью всех сообщений, посвященных новым подходам к оценке возможного донора легких, является то, что эти работы исходят из медицинских центров с высоким уровнем трансплантационной активности (более 30 трансплантаций легких в год). Таким образом, данные рекомендации не могут служить руководством для учреждений, которые только начинают заниматься трансплантацией легких.

На основании рекомендаций Согласительного комитета Международного общества трансплантации легких и сердца [10] нами был разработан алгоритм оценки возможного донора легких (рис. 1). Принципиальными позициями предлагаемого алгоритма является его этапность и выделение абсолютных и относительных критериев в ходе предварительной оценки донора легких. Таким образом, нами была определена возможность разграничения идеального и маргинального доноров, у которых, соответственно, либо совпадают все представленные критерии, либо совпадают абсолютные кри-

терии, но могут не совпадать относительные. При этом коэффициент эффективного использования в исследуемой группе потенциальных доноров составил 13%, что соизмеримо с данными иностранных трансплантационных обществ. Данная особенность обусловлена введением этапной оценки, что исключило из нашего исследования доноров с остановкой сердечной деятельности и непригодных для пересадки легких, по данным начальной оценки.

Однако следует отметить, что в пересчете на общее количество доноров с установленной смертью головного мозга¹ показатель эффективного использования донорских легких значительно ниже и составляет 9,25%.

Полученные нами демографические характеристики донорского пула соответствуют статистическим данным о наиболее подверженной травматизму группе населения [4]. Преимущественное использование доноров, смерть которых вызвана черепно-мозговой травмой, обусловлено низким уровнем донорской активности так называемых сосудистых центров. Данные статистики свидетельствуют о преобладании смертности в результате сосудистой патологии головного мозга над черепно-мозговой травмой. Это, в свою очередь, определяет возможность расширения донорского пула за счет совершенствования процедуры диагностики смерти головного мозга у пациентов с нетравматиче-

¹ К сожалению, статистические данные о количестве мультиорганных доноров с установленным диагнозом смерти головного мозга за анализируемый промежуток времени отсутствуют, поэтому в расчетах были использованы данные за 2010 г. – 54 мультиорганных донора с установленным диагнозом смерти головного мозга в Москве [3].

ским характером патологии центральной нервной системы [2].

Распределение по полу, антропометрические данные и групповая принадлежность крови в системе АВ0 в анализируемой группе потенциальных доноров характеризуется преобладанием значений, наиболее распространенных в популяции в целом. Удовлетворительный показатель среднего значения специфической легочной характеристики потенциального донора – индекса оксигенации артериальной крови – обусловлен, по-видимому, исключением «неудовлетворительных» (пожилых, с сопутствующей легочной патологией и длительно находящихся на ИВЛ) доноров еще на этапе начальной оценки.

Среди причин отказа в возможности трансплантации легких инфекционные причины занимают лидирующую позицию. В первую очередь, это связано с прямым контактом легких с окружающей средой. Факторами риска инфицирования легких донора являются длительность ИВЛ и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии или реанимации, аспирация крови в трахеобронхиальное дерево, возраст и курение в анамнезе [6].

Вывод о наличии у потенциального донора инфекционных проблем делали по совокупности данных аускультации, рентгенографии груди, эндоскопического исследования и цитологического исследования материала бронхоальвеолярного лаважа. При этом бронхоскопия являлась ведущим методом диагностики [12].

На основании собственных наблюдений считаем целесообразным выделить два принципиальных варианта «инфекционной» патологии, выявляемой в ходе предварительной оценки донора:

- 1) «пневмонический» вариант, который характеризуется наличием гнойной мокроты в трахеобронхиальном дереве, чаще с рентгенологическими признаками инфильтративных изменений;
- 2) «бронхитический» вариант, который характеризуется неудовлетворительным состоянием трахеобронхиального дерева за счет выраженного воспаления слизистой оболочки бронхов, часто без рентгенологических признаков инфильтративных изменений и большого количества гнойной мокроты в просвете трахеобронхиального дерева.

Аспирация желудочного содержимого в дыхательные пути – это вторая основная причина отказа в возможности трансплантации легких. Фактором риска аспирации является поражение головного мозга [10]. Однако следует отметить, что в большинстве наших наблюдений имело место неадекватное оказание помощи на догоспитальном этапе. В 5 из 6 случаев выявленной аспирации желудочного содержимого по данным анализа историй болезни

удалось установить, что трахея была интубирована в кратчайшие сроки от момента поступления пациента в стационар, но не на этапе догоспитальной помощи. Возможно, совершенствование методов лечения на догоспитальном этапе позволит уменьшить частоту этого осложнения.

Правильность выбора и адекватность сохранения свойств легочного трансплантата, безусловно, следует оценивать на основе показателей его функции в организме реципиента. На функцию любого трансплантированного органа влияют такие факторы, как тяжесть состояния реципиента до операции, состояние трансплантата, продолжительность и особенности операции трансплантации органа, особенности взаимодействия иммунной системы реципиента и тканевых антигенов донорского органа. Структурно-функциональное состояние донорских легких в наибольшей степени оказывает влияние на течение послеоперационного периода в первые 24 часа после операции [15].

Анализ выполненных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского трансплантаций легких показывает, что только в 2 наблюдениях доноры были оценены как «идеальные». Однако ранний послеоперационный период у большинства реципиентов, с точки зрения функционирования легочного трансплантата, можно оценивать как удовлетворительный с развитием первичной дисфункции трансплантата не более 2-й степени. У пациентов, у которых интраоперационно были использованы системы вспомогательного кровообращения или оксигенации, функция легочного трансплантата не может быть адекватно оценена в связи с выраженным негативным влиянием данных систем на функцию донорского органа [5].

В заключение следует отметить, что за указанный промежуток времени существования программы по трансплантации легких в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского лист ожидания вырос в 4 раза. При этом летальность в листе ожидания за этот же временной интервал составила 25%. Поэтому разработка и дальнейшее совершенствование алгоритма оценки потенциального донора легких остается важной проблемой. Разумная либерализация критериев пригодности донорских легких и поиск новых возможностей расширения пула доноров позволят эффективно оказывать помощь пациентам с терминальными заболеваниями легких методом трансплантации.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный многофакторный алгоритм оценки потенциального донора со смертью головного мозга позволяет эффективно осуществлять отбор доноров для выполнения трансплантации легких с удовлетворительным результатом в раннем послеоперационном периоде.

2. Использование методики этапной оценки позволяет оптимальным образом организовать работу донорской бригады с применением всего арсенала диагностических мероприятий у тех доноров, у которых вероятность эффективного использования легких для трансплантации максимальна.
3. Использование строгих критериев отбора возможных доноров легких позволяет минимизировать риск осложнений послеоперационного периода, связанных с состоянием донорского легкого. Однако соблюдение идеальных критериев не позволит эффективно оказывать помощь пациентам с терминальными заболеваниями легких в условиях непрерывного роста листа ожидания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей» № 4180–1 от 22.12.1992 г.
2. *Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Мойсюк Я.Г. и др.* Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления // *Трансплантология*. 2011. № 2–3. С. 10–22.
3. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.* Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011. Т. XIII. № 2. С. 6–20.
4. *Леонов С.А., Огрызко Е.В., Зайченко Н.М.* О некоторых особенностях травматизма в Российской Федерации: [электрон. ресурс] «Социальные аспекты здоровья населения» 2009. № 3 (11). Режим доступа: URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/143/30/lang,ru/>
5. *Barr M.L., Kawut S.M., Whelan T.P. et al.* Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction, part IV: Recipient-related risk factors and markers // *Heart Lung Transplant*. 2005. Vol. 24 (10). P. 1468–1482.
6. *Botha P., Rostron A.J., Fisher A.J., Dark J.H.* Current strategies in donor selection and management // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 20 (2). P. 143–151.
7. *Botha P.* Extended donor criteria in lung transplantation // *Curr. Opin. Organ. Transplant*. 2009. Vol. 14 (2). P. 206–210.
8. *de Perrot M., Bonser R.S., Dark J. et al.* Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction, part III: Donor-related risk factors and markers // *J. Heart Lung Transplant*. 2005. Vol. 24 (10). P. 1460–1467.
9. *Domínguez-Gil B., Delmonico F.L., Shaheen F.A. et al.* The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation // *Transplant int*. 2011. Vol. 24 (4). P. 373–378.
10. *Orens J.B., Boehler A., de Perrot M. et al.* A review of lung transplant donor acceptability criteria // *J. Heart Lung Transplant*. 2003. Vol. 22 (11). P. 1183–1200.
11. *Reyes K.G., Mason D.P., Thuita L. et al.* Guidelines for donor lung selection: time to revision? *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 89 (6). P. 1756–1764.
12. *Riou B., Guesde R., Jacquens Y. et al.* Fiberoptic bronchoscopy in brain-dead organ donors // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 150 (2). P. 558–560.
13. *Snell G.I., Levvey B.J., Oto T. et al.* Early lung transplantation success utilizing controlled donation after cardiac death donors // *Am. J. Transplant*. 2008. Vol. 8 (6). P. 1282–1289.
14. *Snell G.I., Westall G.P.* Selection and management of lung donor // *Clin. chest. med.* 2011. Vol. 32 (2). P. 223–232.
15. *Sommers K.E., Griffith B.P., Hardesty R.L., Keenan R.J.* Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis // *Ann. Thorac. Surg.* 1996. Vol. 62 (3). P. 784–790.
16. *Steen S., Liao Q., Wierup P.N. et al.* Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76 (1). P. 244–252.
17. *Sundaresan S., Trachiotis G.D., Aoe M. et al.* Donor lung procurement: assessment and operative technique // *Ann. Thorac. Surg.* 1993. Vol. 56 (6). P. 1409–1413.
18. *Toledo-Pereyra L.H.* Organ preservation for transplantation. USA: Landes Bioscience. 2010. 266 p.
19. *Vigneswaran W.T., Garrity E.R. Jr.* Lung transplantation. UK: Informa Healthcare, 2010. 448 p.
20. *Ware L.B., Wang Y., Fang X. et al.* Assessment of lung rejected for transplantation and implication for donor selection // *Lancet*. 2002. Vol. 360 (9333). P. 619–620.

КОСТНЫЙ ОБМЕН И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Пронченко И.А.¹, Ермакова И.П.¹, Мойсюк Я.Г.^{1,2}, Бузулина В.П.¹, Шмерко Н.П.¹

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

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов

Цель исследования: изучение роли холестаза и менопаузального статуса в развитии остеопороза у женщин с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Методы и результаты.** У 21 женщины с ПБЦ (у 10 до и у 17 в различные сроки после ОТП) исследовали в динамике (74 исследования) биохимические маркеры костного обмена, минеральную плотность кости поясничных позвонков, а также эндогенную секрецию эстрадиола (Е2) и паратиреоидного гормона (ПТГ). Нарушения костного обмена до ОТП характеризовались подавлением костного формирования, связанным с гипербилирубинемией, после ОТП – ускорением костного обмена. Маркеры костной резорбции коррелировали обратно с секрецией Е2 у женщин в постменопаузе и прямо с секрецией ПТГ у женщин в пременопаузе. **Заключение.** До ОТП выраженность костных потерь была связана с тяжестью и продолжительностью холестаза, а после ОТП, кроме того, и с менопаузальным статусом. Костные потери у женщин в постменопаузе зависели от степени снижения эндогенной секреции Е2, ускорения костного обмена и дисфункции трансплантата.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, ортотопическая трансплантация печени, биохимические маркеры костного обмена, минеральная плотность кости, женщины в постменопаузе

BONE TURNOVER AND MINERAL DENSITY OF THE LUMBAR VERTEBRAE IN WOMEN WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS BEFORE AND AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Pronchenko I.A.¹, Ermakova I.P.¹, Moysyuk Y.G.^{1,2}, Buzulina V.P.¹, Shmerko N.P.¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Aim. To elucidate the role of cholestasis and menopausal status in the development of osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis (PBC) before and after orthotopic liver transplantation (OLT). **Methods and results.** There were fulfilled 74 estimations of biochemical markers of bone metabolism, estrogen (E2), parathyroid hormone (PTH) endogenous secretion so as mineral content of lumbar vertebrae in 21 women with PBC (10 women before and 17 in different terms after OLT). Bone turnover disturbances were characterized by delay of bone formation associated with hyperbilirubinaemia before OLT while increased bone turnover following OLT. Bone resorption markers correlated inversely with E2 in postmenopausal women and positively with PTH in premenopausal women. **Conclusion.** Bone wastes degree depended on hard and duration of disease before OLT so as menopausal status after OLT. In postmenopausal women bone wastes were associated with degree of endogenous E2 decreasing, increased bone turnover, and graft dysfunction.

Key words: primary biliary cirrhosis, orthotopic liver transplantation, biochemical markers of bone turnover, bone mineral density, postmenopausal women.

Статья поступила в редакцию 14.12.12 г.

Контакты: Ермакова Инна Петровна, д. м. н., ст. науч. сотр. клинко-диагностической лаборатории.

Тел. 8 499 190 24 30, e-mail: lab_transpl_nii@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения костного обмена и снижение минеральной плотности костной ткани различной степени выраженности выявляются у большинства больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ) в терминальной его стадии [4, 14]. Так, среди пациентов с ПБЦ, включенных в лист ожидания на ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), 44% имеют остеопороз, 33% – остеопению и 22% – переломы преимущественно в области аксиального скелета [14]. Поскольку первичным билиарным циррозом страдают преимущественно женщины старшего возраста, находящиеся, как правило, в состоянии постменопаузы, обсуждается вопрос о том, связан ли у них остеопороз непосредственно с самим заболеванием, его тяжестью и продолжительностью, или же с постменопаузой, представляющей собой высокий риск развития остеопороза [3, 6, 12, 15, 17, 23]. По данным некоторых авторов, у женщин с ПБЦ в возрасте в среднем 54 лет остеопороз встречается в 2,5–4 раза чаще, чем в сопоставимой по возрасту контрольной группе женщин, и ассоциируется главным образом с длительностью и тяжестью заболевания [12, 19, 24]. При этом менопаузальный статус, по мнению авторов, не является независимым фактором риска остеопороза при ПБЦ [12]. Вместе с тем, по данным других исследователей, частота остеопороза и ежегодные потери минеральной плотности кости у женщин с ПБЦ не зависят от тяжести заболевания, а связаны с дефицитом эстрогенов и не отличаются от таковых в контрольных группах женщин, сопоставимых по возрасту и менопаузальному статусу [4, 6, 15]. Подтверждением этому является также более высокая эффективность лечения остеопороза при ПБЦ эстрогенами [18, 22], в отличие от лечения бисфосфонатами [5]. В течение первых месяцев после успешной ОТП нарушения обмена кости и костные потери у пациентов, как правило, усугубляются вследствие иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и/или блокаторами кальциневрина (циклоспорином или такролимусом) [8, 13, 14]. В последующем минеральная плотность костной ткани либо нормализуется, либо остается сниженной [1, 2, 8, 13, 14]. Однако показано, что в различные сроки после ОТП у женщин в постменопаузе костные потери выражены в значительно большей степени, чем у женщин в пременопаузе [14].

Цель работы: исследование костного обмена и минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков у женщин с первичным билиарным циррозом до и в различные сроки после ОТП и их связи с менопаузальным статусом и тяжестью печеночной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состояние костного обмена и минеральная плотность костной ткани исследованы в динамике до и после успешной ОТП у 21 женщины с первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) в возрасте от 35 до 59 лет (74 исследования). До ОТП обследовано 10 женщин с ПБЦ (12 исследований), из них 5 женщин (5 исследований) находились в состоянии пременопаузы и 5 (7 исследований) – в состоянии постменопаузы. После ОТП обследовано 17 женщин с ПБЦ (62 исследования), из них 5 – в состоянии пременопаузы (17 исследований) и 12 – в состоянии постменопаузы (45 исследований). В ранние сроки после ОТП (до 12 месяцев) обследовано 13 женщин (23 наблюдения), из них 5 женщин (8 наблюдений) – в состоянии пре- и 8 женщин (15 наблюдений) – в состоянии постменопаузы. В отдаленные сроки после ОТП (от 12 до 62 месяцев) обследовано 16 женщин (39 исследований), из них 5 (9 исследований) – в состоянии пременопаузы и 11 (30 исследований) – в состоянии постменопаузы. Первое обследование женщин-реципиентов до операции и не ранее чем через 1 месяц после операции (при условии стабилизации функции трансплантата и показателей цитолиза и холестаза) выполнялось в стационарных условиях, а повторное – в амбулаторном режиме. Из 10 женщин до ОТП только 1 женщина в пременопаузе и 1 женщина в постменопаузе длительное время получали большие дозы метилпреднизолона, суммарная доза которого на день обследования составила соответственно 9 г и 7 г. Интраоперационно до реперфузии печеночного трансплантата все реципиенты получали 500 мг метилпреднизолона, а в последующем – такролимус и селлсепт. Наряду с такролимусом и селлсептом 4 женщины в пременопаузе (3 – в ранние и 4 – в поздние сроки) и 11 женщин в постменопаузе (5 – в ранние и 9 – в поздние сроки) получали также метилпреднизолон, доза которого зависела от показаний. Клиническая характеристика и данные биохимического исследования сыворотки крови пациентов представлены в табл. 1, 2 и 3.

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли маркеры формирования кости – остеокальцин (ОК), аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа (АТППК1) и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), маркеры резорбции кости – β -изомер С-телопептида коллагена 1-го типа, или так называемые β -кросслапсы (БКЛ) и костную фракцию (5б) тартратрезистентной кислой фосфатазы (КТРКФ-5б), паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин 25(ОН)D₃, эстрадиол (E2) и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), а также концентрации общего билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и общей щелочной

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин с ПБЦ до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Показатели	Женщины с ПБЦ (n = 21/74 ^к)			
	До ОТП (n = 10/12)	После ОТП (n = 17/62)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
Возраст (годы)	48 ± 7	51 ± 6	49 ± 6	52 ± 6
Продолжительность заболевания до операции (мес.)	80 ± 44	67 ± 40	63 ± 40	70 ± 40
Время после ОТП (мес.)	–	18,2 ± 16,3	3,5 ± 2,8	26,8 ± 14,6 ^х
Суммарная доза метилпреднизолона (г)	–	4,6 ± 4,3 (n = 14/41)	3,6 ± 5,3 (n = 8/15)	5,2 ± 3,5 (n = 13/26)

Примечание. ^к – число пациентов / число наблюдений; ^х – достоверные отличия от ранних сроков после ОТП (p < 0,001).

Таблица 2

Биохимические маркеры сыворотки крови (M ± SD), характеризующие функциональное состояние печени у женщин с ПБЦ до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Параметры	Значения у здоровых	Женщины с ПБЦ		
		До ОТП (n = 10/12)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
Общий билирубин (мкмоль/л)	5–20	115 ± 97**	25 ± 18 [†]	34 ± 56 [†]
АЛТ (Ед./л)	5–40	101 ± 83*	73 ± 143	54 ± 71
АСТ (Ед./л)	5–40	103 ± 52**	46 ± 62 [†]	51 ± 71 [†]
ГГТ (Ед./л)	11–49	221 ± 181*	102 ± 109*	104 ± 139*
Общая ЩФ (Ед./л)	0–270	1106 ± 398**	336 ± 306 [†]	418 ± 525 [†]

Примечание. * – достоверные различия со здоровыми (p < 0,05); ** – достоверные различия со здоровыми (p < 0,01); [†] – достоверные отличия от значений у пациентов до ОТП (p < 0,05).

Таблица 3

Клиническая характеристика женщин с ПБЦ в пре- и постменопаузе до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Показатели	Женщины с ПБЦ					
	До ОТП		После ОТП			
	Группа I [#] n = 5/5	Группа II n = 5/7	Группа I, n = 10/17		Группа II, n = 19/45	
			<12 мес. n = 5/8	>12 мес. n = 5/9	<12 мес. n = 8/15	>12 мес. n = 11/30
Возраст (годы)	42 ± 5	53 ± 3 ^х	42 ± 4	44 ± 4	52 ± 4 ^х	54 ± 4 ^х
Продолжительность заболевания до операции (мес.)	51 ± 36	100 ± 39	43 ± 18	39 ± 20	72 ± 44 ^х	81 ± 40 ^х
Время после ОТП (мес.)	–	–	3,4 ± 2,9	19 ± 7	3,6 ± 2,9	29 ± 16 ^х
Суммарная доза метилпреднизолона (г)			5,6 ± 7,5 (n = 3/5)	6,5 ± 6,1 (n = 4/6)	1,6 ± 0,7 (n = 5/10)	4,8 ± 2,2 (n = 9/20)

Примечание. [#] – I – женщины с ПБЦ в пременопаузе, II – женщины с ПБЦ в постменопаузе; ^х – достоверные отличия от группы I в соответствующие сроки после ОТП (p < 0,01).

фосфатазы (ЩФ). Биохимические маркеры костного обмена и его гормональной регуляции исследовали либо в день забора крови, либо в последующие дни в сыворотке крови, которая хранилась без размораживания в морозильной камере при –80 °С. ОК, АТПКІ, БКІ, ПТГ, 25(ОН)D₃, E2 и ГСПГ определяли иммунохимическими методами наборами фирмы «Roche» (Германия) на автоматическом электрохемилуминесцентном анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche (Германия), а общий билиру-

бин, АЛТ, АСТ, ГГТ и общую ЩФ – колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитахи-912» (Германия). КЩФ определяли иммуноферментным методом наборами фирмы GUIDEL (Германия) на анализаторе «Пикон» (Россия), КТРКФ-5б – иммуноферментным методом наборами фирмы IDS Ltd (Великобритания) на анализаторе «Пикон» (Россия). Индекс свободного эстрадиола (Инд. св. E2) рассчитывали в процентах как умноженное на 100 отношение соот-

ветственно концентрации E2 к концентрации ГСПГ (нмоль/нмоль).

Минеральную плотность костной ткани (МПК) в области поясничных позвонков (L2–L4) исследовали методом двухэнергетической рентгеновской адсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия. В соответствии с рекомендациями ВОЗ значения Т-критерия МПК от –2,5 и ниже расценивали как наличие остеопороза, а значения Т-критерия МПК между –2,5 и –1,0 (включительно) – как наличие остеопении.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9.0 (США) с использованием корреляционной и вариационной статистики. Групповые результаты всех исследуемых параметров представляли в виде средней ± среднееквадратичное отклонение от средней (M ± SD) и сравнивали со средними значениями у здоровых молодых женщин или у здоровых женщин в постменопаузе. При анализе парной корреляции вычисляли коэффициент корреляции Пирсона, при многофакторном корреляционном анализе – парциальный коэффициент корреляции. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования биохимических маркеров костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ до и после ОТП представлены в табл. 4. Как видно из таблицы, у женщин до ОТП один из трех маркеров формирования (ОК) и один из двух маркеров резорбции кости (КТРКФ-56) в среднем не отличались от значений у здоровых, в то время как другие маркеры костного обмена (КЩФ, АТППКІ и БКЛ) были достоверно повышены,

а МПК поясничных позвонков снижена (в среднем до степени остеопороза). Нарушения костного обмена и костные потери аксиального скелета у женщин с ПБЦ до ОТП наблюдались на фоне высоких показателей цитолиза и холестаза (табл. 2), значительного снижения концентрации 25(OH)D₃ и умеренного повышения ПТГ в сыворотке крови (табл. 4). В ранние сроки после ОТП (до 1 года) все маркеры формирования кости, включая ОК, и маркер резорбции БКЛ были повышены, притом значения БКЛ, ОК и АТППКІ оказались достоверно выше таковых не только у здоровых женщин, но и у женщин до ОТП (табл. 4). МПК поясничных позвонков у женщин в первые месяцы после ОТП, как и до ОТП, была снижена в среднем до степени остеопороза.

Ускорение костного обмена по сравнению с предоперационным и снижение МПК поясничных позвонков у женщин в первые месяцы после ОТП наблюдались на фоне неполного восстановления функционального состояния печеночного трансплантата (табл. 2), достоверного повышения (~ в 2 раза) концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови, которая, однако, не достигала нормальных значений, и небольшого повышения ПТГ. В отдаленные сроки (>12 месяцев) после ОТП у женщин с ПБЦ все маркеры костного обмена (за исключением КТРКФ-56) также были повышены, однако БКЛ и АТППКІ были достоверно ниже, чем у женщин в ранние сроки после операции. Замедление костного обмена в отдаленные сроки после ОТП ассоциировалось с повышением МПК поясничных позвонков в среднем до степени остеопении и выявлялось на фоне таких же, как и в ранние сроки, показателей функции печени и уровней 25(OH)D₃ и ПТГ в сыворотке крови.

Вместе с тем у женщин с ПБЦ до, и после ОТП наблюдался большой разброс (высокие стандартные отклонения от средних значений) показателей цитолиза и холестаза в печеночном трансплантате

Таблица 4

Состояние костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ до и в различные сроки после ортотопической трансплантации печени (M ± SD)

Параметры	Значения у здоровых	Женщины с ПБЦ		
		До ОТП (n = 10/12)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
ОК (нг/мл)	28 ± 8,0	25,4 ± 5,5	55,4 ± 57,5*†	35 ± 21*†
КЩФ (ед./л)	25 ± 7	83 ± 36*	45 ± 31*	39 ± 24**
АТППКІ (нг/мл)	44 ± 15	85 ± 23**	149 ± 126**†	73 ± 52** x
БКЛ (нг/мл)	0,3 ± 0,2	0,54 ± 0,1**	0,79 ± 0,47**†	0,52 ± 0,33** x
КТРКФ-56 (ед./л)	3,2 ± 0,8	4,2 ± 1,6	3,3 ± 1,4	3,3 ± 1,2
ПТГ (пг/мл)	40 ± 13	64 ± 38*	66 ± 48*	51 ± 21**
25(OH)D ₃ (нг/мл)	27 ± 8,1	9,6 ± 3,0**	21,2 ± 8,9**†	21,6 ± 11**†
МПК L2–L4	0 ± 1	-2,72 ± 2,04* (n = 5)	-2,72 ± 1,46**	-1,81 ± 1,33** x

Примечание. † – достоверные отличия от значений у пациентов до ОТП (p < 0,05); x – достоверные различия между группами после ОТП (p < 0,01).

(табл. 2), показателей, характеризующих состояние костного обмена, и МПК (табл. 4). Этот разброс мог быть обусловлен неоднородностью групп женщин и по функциональному состоянию пересаженной печени, и по менопаузальному статусу (табл. 3). Анализ влияния пре- и постменопаузы на состояние костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ до и после ОТП представлен в табл. 5. Оказалось, что у женщин в пре- и постменопаузе отклонения со стороны ОК, АТППК и БКЛ как до, так и в различные сроки после ОТП носили в основном аналогичный характер и так же, как и в общей группе, указывали на более выраженное по сравнению с предоперационным ускорение костного обмена в ранние сроки после операции и их замедление в последующем. Однако в отдаленные сроки после ОТП у женщин в пременопаузе значения всех маркеров костного обмена не отличались от нормальных, в то время как у женщин в постменопаузе оставались умеренно повышенными.

МПК аксиального скелета у женщин в постменопаузе и до, и в различные сроки после ОТП была ниже, чем у женщин в пременопаузе. Так, у женщин в постменопаузе до и в ранние сроки после операции МПК была снижена до степени остеопороза, в то время как у женщин в пременопаузе – только до степени остеопении. В отдаленные сроки после ОТП костные потери у женщин в постменопаузе уменьшались до степени остеопении, а у женщин в пременопаузе МПК поясничных позвонков в сред-

нем оказывалась в пределах нормы. Более выраженные костные потери у женщин в постменопаузе в ранние сроки после ОТП ассоциировались с большей продолжительностью заболевания ПБЦ до операции (~ в 2 раза), а более выраженные костные потери в отдаленные сроки после ОТП, кроме того, – с большей продолжительностью послеоперационного периода (табл. 3) и с ухудшением функционального состояния печеночного трансплантата (в отдаленные сроки после ОТП все показатели цитолиза и холестаза у женщин в постменопаузе в среднем были достоверно выше, чем у женщин в пременопаузе – табл. 6 и 8).

Анализ состояния гормональной регуляции костного обмена у женщин в пре- и постменопаузе в зависимости от сроков после ОТП представлен в табл. 7. Как видно из таблицы, уровень эстрадиола в сыворотке крови был достоверно и значительно снижен только у женщин в постменопаузе (по сравнению с его значениями у здоровых женщин в постменопаузе) и только в ранние сроки после ОТП, в то время как уровни 25 (ОН)D₃ и ПТГ достоверно не отличались у женщин в пре- и постменопаузе и в каждой из групп не зависели от послеоперационных сроков. Вместе с тем данные, представленные в табл. 8, свидетельствовали о том, что и в поздние сроки после ОТП у женщин в постменопаузе с удовлетворительной функцией трансплантата уровень эстрадиола оставался сниженным и повышался в условиях дисфункции печеночного трансплантата и гипербилирубинемии.

Таблица 5

Состояние костного обмена и МПК поясничных позвонков у женщин с ПБЦ в пре- и постменопаузе до и после ортотопической трансплантации печени (M ± SD)

Параметры		Женщины с ПБЦ		
		До ОТП (n = 10/12)	<12 мес. после ОТП (n = 13/23)	≥12 мес. после ОТП (n = 16/39)
Число пациентов/ Число наблюдений	I	5/5	5/8	5/9
	II	5/7	8/15	11/30
ОК (нг/мл)	I	26,1 ± 7,5	51,5 ± 33,7	30 ± 19
	II	25,0 ± 4,6	57,5 ± 67,9	37 ± 21 [†]
КШФ (ед./л)	I	71 ± 18	33 ± 16	23 ± 9
	II	94 ± 55	51 ± 35*	43 ± 24* ^p
АТППК (нг/мл)	I	94 ± 22	137 ± 65*	60 ± 50
	II	82 ± 25	156 ± 149*	76 ± 54*
БКЛ (нг/мл)	I	0,57 ± 0,04	0,78 ± 0,40	0,44 ± 0,30
	II	0,52 ± 0,13	0,79 ± 0,52*	0,55 ± 0,34*
КТРКФ-5б (ед./л)	I	4,0 ± 1,9	3,6 ± 0,9	3,1 ± 0,73
	II	4,4 ± 1,6	3,2 ± 1,6	3,28 ± 1,31
МПК L2–L4 (Т-критерий)	I	-1,47 ± 1,57* (n = 3)	-1,20 ± 0,90*	-0,32 ± 1,07
	II	-4,50 ± 0,0* (n = 2)	-3,44 ± 1,06* ^{†p}	-2,31 ± 1,01* ^{†xp}

Примечание. [†] – достоверные отличия от значений у пациентов до ОТП в соответствующей группе (I или II) (p < 0,05); ^x – достоверные различия между сроками после ОТП в группе (I или II) (p < 0,01); ^p – достоверные отличия от значений в группе I (до ОТП или в соответствующие сроки после ОТП; p < 0,01).

Таблица 6

Биохимические маркеры сыворотки крови (M ± SD), характеризующие функциональное состояние печени у женщин с ПБЦ в пре- и постменопаузе в ранние и отдаленные сроки после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Параметры	Женщины с ПБЦ после ОТП			
	Группа I (пременопауза)		Группа II (постменопауза)	
	<12 мес. (n = 5/8)	≥12 мес. (n = 5/9)	<12 мес. (n = 8/15)	≥12 мес. (n = 11/30)
Общий билирубин (мкмоль/л)	23 ± 11	13,8 ± 5,7	26,6 ± 21,7	40 ± 63 ^p
АЛТ (Ед./л)	60 ± 70	21 ± 7,6	81 ± 171	64 ± 78 ^p
АСТ (Ед./л)	59 ± 86	21,9 ± 5,8	40 ± 48	60 ± 79 ^p
ГГТ (Ед./л)	107 ± 93	62 ± 34	99 ± 119	116 ± 156 [*]
Общая ЩФ (Ед./л)	275 ± 94	207 ± 68	369 ± 374	469 ± 574 ^p

Примечание. p – достоверные различия между группами II и I в поздние сроки после ОТП (p < 0,05).

Таблица 7

Состояние гормональной регуляции костного обмена у женщин в пре- и постменопаузе в ранние и отдаленные сроки после ОТП

Показатели		Женщины в пременопаузе после ОТП Группа I		Женщины в постменопаузе после ОТП Группа II	
	Норма	<12 мес.	>12 мес.	<12 мес.	>12 мес.
ПТГ (пг/мл)	40 ± 13	71 ± 40	62 ± 20 [*]	63 ± 53	49 ± 20
25 (ОН)D ₃	27 ± 8	21 ± 10	18 ± 10	21 ± 8	22 ± 11 [*]
E2 (пмоль/л) [#]	–	184 ± 220	261 ± 259	44 ± 46 ^{*x}	94 ± 111
ГСПГ (нмоль/л)	68 ± 21,4	56 ± 25	65 ± 29	55 ± 30	55 ± 26 [*]
Инд. св. E2 (%) [#]	–	0,42 ± 0,51	0,48 ± 0,48	0,11 ± 0,14	0,17 ± 0,17

Примечание. [#] – у молодых здоровых женщин E2: 276 ± 280, Инд. св. E2: 0,77 ± 1,04; у здоровых женщин в постменопаузе E2: 110 ± 47, Инд. св. E2: 0,16 ± 0,22; ^x – достоверные различия между сроками после ОТП в группе II (p < 0,01).

Таблица 8

Эндогенная секреция эстрадиола, МПК поясничных позвонков и биохимические маркеры костного обмена у женщин с ПБЦ в постменопаузе с удовлетворительной функцией и дисфункцией трансплантата в отдаленные сроки после ОТП

Параметры	Женщины с ПБЦ в постменопаузе в отдаленные сроки после ОТП (n = 11/30)		
	Группа А [#] (n = 8/13)	Группа Б [#] (n = 7/17)	P
Время после ОТП (мес.)	21,2 ± 9,9	35,2 ± 16,7	0,008
Билирубин (мкмоль/л)	15,4 ± 5,0	59,3 ± 79,0 ^{*a}	0,036
E2 (пмоль/л)	36,0 ± 38 ^{*f}	143 ± 130	0,01
ПТГ (пг/мл)	56,7 ± 13,5 ^{*e}	42,5 ± 22,7	0,051
МПК L2–L4	-2,042 ± 0,96 ^{*f}	-2,53 ± 1,04 ^{*f}	–
БКЛ (нг/мл)	0,44 ± 0,30	0,62 ± 0,36 ^{*d}	–
ОК (нг/мл)	36,5 ± 18,7	36,8 ± 23,8	–
КЩФ (ед./л)	32,5 ± 14,3	48,3 ± 27,5 ^{*c}	–
АТППК (нг/мл)	62,7 ± 47,7	86,7 ± 57,1 ^{*b}	–

Примечание. [#] – группа А – удовлетворительная функция печеночного трансплантата; группа Б – дисфункция трансплантата; P – достоверные различия между группами 2 и 1; * – достоверные различия со здоровыми (^{*a} – p = 0,05; ^{*b} – p = 0,012; ^{*c} – p = 0,014; ^{*d} – p = 0,002; ^{*e} – p = 0,001; ^{*f} – p = 0,000).

Корреляционный анализ. У женщин – кандидатов на ОТП: 1) маркер формирования ОК коррелирует отрицательно (r = -0,599; p < 0,05), а маркер резорбции кости БКЛ (r = +0,619; p < 0,05) и Инд. E2 (r = +0,664; p < 0,05) – положительно с уровнем билирубина в сыворотке крови. После ОТП у женщин в постменопаузе получе-

ны (табл. 9 и 10): 1) тесные прямые корреляции между всеми маркерами костного обмена, за исключением корреляции между ОК и КЩФ; 2) отрицательные корреляции между МПК поясничных позвонков и маркерами костного обмена (ОК, АТППК, БКЛ и КТРКФ-5б); 3) прямые корреляции между маркерами костного обмена (КЩФ,

Таблица 9

Коэффициенты бивариантной корреляции между маркерами костного обмена и МПК L2–L4 у женщин в пременопаузе (группа I, n = 17) и постменопаузе (группа II, n = 45) после ОТП

Маркеры костного обмена	ОК		КЩФ		АТППКІ		БКЛ		ТРКФ-5б	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ОК	1	1	0,78*	–	0,73**	0,89**	0,56*	0,55**	–	0,49**
КЩФ	0,78*	–	1	1	0,65*	0,49**	–	0,63**	0,70*	0,64**
АТППКІ	0,73**	0,89**	0,65*	0,49**	1	1	–	0,74**	–	0,54**
БКЛ	0,56*	0,55**	–	0,63**	–	0,74**	1	1	–	0,71**
КТРКФ-5б	–	0,49**	0,70*	0,64**	–	0,54**	–	0,71**	1	1
МПК	–	–0,35*	–	–0,36*	–	–0,6**	–	–0,5**	–	–0,32*
Билирубин	–	–	–	+0,63**	–	–	–	+0,42**		+0,49**

Примечание. Здесь и далее: ** P = 0,01; * P ≤ 0,05.

Таблица 10

Коэффициенты бивариантной и парциальной корреляции между показателями костного обмена и гормональной регуляции у женщин с ПБЦ в пременопаузе (группа I, n = 17) и постменопаузе (группа II, n = 45) после ОТП

Маркеры костного обмена и МПК L2–L4	ПТГ		Е2		Инд. св. Е2	
	I	II	I	II	I	II
ОК	–	+0,318*	–	–	–	–
КЩФ	–	–	–	–	–	–
АТППКІ	–	+0,316*	–	–	–	–
БКЛ	+0,77**	–	–	–0,01/–0,450** &	–	–0,114/–0,417**
КТРКФ-5б	–	–	–	–0,123/–0,374*	–	–0,037/–0,385*
МПК L2–L4	–	–	–	+0,02/+0,249	–	+0,15/+0,32*
Билирубин	–	–	–	+0,711**	–	+0,510*

Примечание. & – корреляции: бивариантная/парциальная (после исключения влияния билирубина на Е2 и Инд. Е2).

БКЛ и КТРКФ-5б) и уровнем билирубина в сыворотке крови; 4) тесные прямые корреляции между Е2 (Инд. св. Е2) и уровнем билирубина в сыворотке крови; 5) достоверные отрицательные парциальные коэффициенты корреляции (после исключения влияния билирубинемии на уровень эстрадиола) между маркерами костной резорбции (БКЛ и КТРКФ-5б) и эстрадиолом (Инд. св. Е2) и достоверный положительный парциальный коэффициент корреляции между МПК L2–L4 и Инд. св. Е2; 6) слабая, но достоверная прямая корреляция между маркерами формирования (ОК и АТППКІ) и ПТГ; 7) отрицательная корреляция между ПТГ и 25(ОН)D₃ (r = –0,549; p < 0,05); 8) отрицательная корреляция между МПК L2–L4 и продолжительностью заболевания ПБЦ до операции (r = –0,378; p < 0,05); 9) положительная корреляция между МПК L2–L4 и продолжительностью послеоперационного периода (r = +0,55; p < 0,05). **После ОТП у женщин в пременопаузе** выявлены тесные прямые корреляции (табл. 9 и 10): 1) между всеми маркерами формирования (ОК, КЩФ и АТППКІ), 2) между маркерами формирования и резорбции (ОК и БКЛ; КЩФ и КТРКФ-5б) и 3) между маркером резорбции БКЛ и ПТГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин в терминальной стадии ПБЦ нами выявлены нормальные значения ОК и КТРКФ-5б и повышенные значения КЩФ, АТППКІ и БКЛ (табл. 4). Однако у абсолютного большинства женщин БКЛ находились в пределах верхней границы нормы. Сниженные или нормальные значения остеокальцина и нормальные или повышенные значения продуктов деградации коллагена I типа (пиридинолинов, дезоксипиридинолинов, N и C-телопептидов в моче) у больных с циррозом печени наблюдали и другие авторы [4, 9–11, 24]. Вместе с тем у пациентов с ПБЦ повышенные значения маркеров, отражающих продукцию и деградацию коллагена I типа, по мнению некоторых авторов, характеризуют не столько состояние костного обмена, сколько повышенный метаболизм коллагенов, в том числе коллагена I типа, в печени и тяжесть печеночного фиброза [11]. Однако, по данным упомянутых авторов, уровень C-телопептида в моче (аналога определяемых нами в сыворотке крови БКЛ) в отличие от других маркеров не был связан с выраженностью фиброгенеза в печени, а положительно коррелировал с выраженностью билирубинемии. Нами также была выявлена тесная прямая корреляция между

концентрациями БКЛ и билирубина в сыворотке крови, подтверждающая влияние тяжести холестаза на уровень БКЛ. Кроме того, между уровнями ОК и билирубина в сыворотке крови у женщин – кандидатов на ОТП нами получена также тесная, но отрицательная корреляция, свидетельствующая о том, что, несмотря на повышенную активность остеобластов (повышение КЩФ), синтез ими остеокальцина и состояние костного формирования зависят от тяжести холестаза и выраженности билирубинемии.

Таким образом, выявленные нами отклонения со стороны маркеров костного обмена дают основание говорить о замедлении или даже подавлении костного формирования и, по-видимому, о выраженном в той или иной степени разобщении процессов костного ремоделирования.

Ранее также было показано, что подавление функциональной активности остеобластов и снижение ими синтеза остеокальцина при циррозе печени обусловлено гипербилирубинемией [10]. Кроме того, и по нашим данным, и по данным литературы, у женщин с ПБЦ наблюдается дефицит витамина 25(OH)D₃, который также играет важную роль в остеобластогенезе [4, 9], однако непосредственной связи между маркером формирования ОК и витамином 25(OH)D₃ мы не выявили. Каких-либо особенностей состояния костного обмена, обусловленных менопаузой, у женщин в терминальной стадии ПБЦ мы также не обнаружили (аналогичные значения всех маркеров формирования и резорбции кости у женщин в пре- и постменопаузе – табл. 5). Основной причиной костных потерь при ПБЦ, по данным одних авторов, является подавление костного формирования [4, 9, 10], в то время как по данным других – ускорение костной резорбции [24].

Минеральная плотность кости поясничных позвонков до ОТП была исследована нами, к сожалению, только у 5 из 10 женщин с ПБЦ (у 3 – в пре- и у 2 – в постменопаузе), однако у 1 из 3 женщин в пременопаузе она оказалась нормальной, у 1 – сниженной до степени остеопении и у 1 – до степени остеопороза, в то время как у обеих женщин в постменопаузе – сниженной до степени остеопороза. Следует отметить, что остеопороз у женщины в пременопаузе был связан с длительным приемом глюкокортикоидов (их кумулятивная доза составила 9 г), в то время как остальные женщины и в пре-, и в постменопаузе, у которых исследовали МПК, метилпреднизолон не получали. Более выраженные костные потери у женщин в постменопаузе не могли объясняться ни более выраженной тяжестью ПБЦ, поскольку отклонения со стороны показателей печеночного цитолиза и холестаза у женщин в пре- и постменопаузе были аналогичными (данные не представлены), ни, по-видимому, дефицитом эстрогенов, поскольку независимо от менопаузального статуса индекс св. E2

у женщин в терминальной стадии ПБЦ прямо коррелировал с уровнем билирубинемии.

На более высокий уровень эстрадиола в сыворотке крови у женщин с циррозом печени в постменопаузе, по сравнению со здоровыми женщинами в постменопаузе, и на его прямую связь с тяжестью заболевания указывают и другие авторы [9]. Механизмы повышения эстрадиола в терминальной стадии цирроза у женщин в постменопаузе не ясны, однако, по мнению упомянутых авторов, они могут носить защитный характер, направленный на сохранение скелета. Более выраженные костные потери в области аксиального скелета у женщин с ПБЦ в постменопаузе обусловлены, по-видимому, продолжительностью заболевания, которая была в 2 раза больше, чем у женщин в пременопаузе (табл. 1).

Таким образом, по нашим данным, в основе костных потерь у женщин в терминальной стадии ПБЦ лежит, по-видимому, подавление костного формирования, выраженность которого связана с выраженностью билирубинемии, и продолжительность заболевания.

Выраженность костных потерь у женщин с ПБЦ в постменопаузе, по данным одних авторов, также зависит от продолжительности заболевания [12, 17], в то время как, по данным других, кроме того, и от менопаузального статуса [3, 15, 20]. Вместе с тем показано, что у женщин с ПБЦ в пременопаузе остеопороз также встречается чаще, чем в контрольной группе, и зависит от тяжести печеночного заболевания и холестаза [12, 19, 23]. Как и другим авторам [3], нам, однако, не удалось выявить непосредственную связь между костными потерями и выраженностью холестаза (билирубинемией) (возможно из-за малого числа наблюдений), в то время как, по данным других авторов, уровень билирубина в сыворотке крови является единственной независимой переменной, определяющей скорость костных потерь при ПБЦ [19].

В ранние сроки после ОТП на фоне неполного восстановления функционального состояния печеночного трансплантата (снижения концентрации билирубина в сыворотке крови в 4–5 раз) и достоверного повышения витамина 25(OH)D₃ наблюдалось выраженное в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе ускорение костного обмена (увеличение всех маркеров формирования, включая остеокальцин, и маркера резорбции БКЛ). Выявленное нами увеличение остеокальцина соответствует данным костной гистоморфометрии, полученным другими авторами и свидетельствующим об активации остеобластогенеза и процесса формирования новой кости в ранние сроки после операции [13]. Вместе с тем костные потери в области осевого скелета в ранние сроки после ОТП у женщин в постменопаузе были выражены в значительно большей

степени, чем у женщин в пременопаузе, и ассоциировались с низкой эндогенной секрецией эстрадиола (табл. 7). Снижение E2 в ранние сроки после операции у женщин в постменопаузе не было связано с глюкокортикоидной терапией, поскольку только 5 женщин в этой группе получали метилпреднизолон, и его кумулятивные дозы были небольшими (табл. 3).

В отдаленные сроки после ОТП у женщин в пременопаузе наблюдалась нормализация костного обмена и МПК поясничных позвонков, которая имела место на фоне стабильно удовлетворительной функции печеночного трансплантата. Вместе с тем в среднем через 2 года после ОТП у 73% женщин в постменопаузе наблюдалась удовлетворительная функция трансплантата с нормальным уровнем билирубина в сыворотке крови, а у 64% женщин с более продолжительными сроками после ОТП имела место дисфункция трансплантата (табл. 8). На фоне удовлетворительной функции трансплантата у женщин в постменопаузе также отмечена нормализация всех показателей костного обмена, в то время как МПК осевого скелета оставалась сниженной до степени остеопении, что ассоциировалось с достоверно низкой секрецией E2 и с небольшим повышением ПТГ.

По данным литературы, у постменопаузальных женщин с ПБЦ, но с хорошо сохраненной функцией печени костные потери не отличаются от таковых у здоровых женщин в постменопаузе [21]. Результаты, аналогичные нашим в отношении выраженности снижения МПК поясничных позвонков до ОТП и ее динамики после ОТП у женщин с холестатическими печеночными заболеваниями в пост- и пременопаузе, получены и другими авторами [14]. На фоне дисфункции трансплантата и билирубинемии у женщин в постменопаузе имели место достоверное увеличение показателей костного обмена (за исключением ОК) и тенденция к более значительным (хотя и не достоверным) костным потерям, которые ассоциировались, однако, с увеличением секреции эстрадиола до уровня, наблюдаемого у здоровых женщин в постменопаузе. Корреляционный анализ показал, что после ОТП в общей группе женщин в постменопаузе, в отличие от женщин в пременопаузе, имеют место достоверные положительные корреляции между всеми маркерами костного обмена и отрицательные корреляции между МПК поясничных позвонков и всеми маркерами костного обмена (табл. 9).

Таким образом, по нашим данным, после ОТП выраженность костных потерь в области поясничных позвонков у женщин в постменопаузе, как и у женщин с первичным остеопорозом [7, 16], тесно связана со степенью ускорения костного обмена. Однако закономерные отрицательные взаимосвязи между уровнями маркеров костной резорбции и

E2 или Инд. св. E2 и закономерные положительные взаимосвязи между МПК поясничных позвонков и уровнями E2 и Инд. св. E2 у женщин в постменопаузе отсутствовали. Оказалось, что, как и у женщин до ОТП, Инд. св. E2, а также уровни E2 и маркеров костной резорбции (БКЛ и ТРККФ) связаны положительно с уровнем билирубинемии (табл. 9 и 10).

Механизмы повышения эстрадиола в условиях гипербилирубинемии неясны, однако не могут носить защитный характер, направленный на сохранение скелета [9], поскольку корреляция между МПК и эстрадиолом в условиях гипербилирубинемии отсутствует. Вместе с тем после исключения влияния билирубинемии на уровень эстрадиола (при многофакторном корреляционном анализе) между маркерами костной резорбции (БКЛ и КТРКФ-5б) и E2 (и Инд. св. E2) были выявлены закономерные отрицательные, а между МПК L2–L4 и Инд. св. E2 – положительная корреляции (парциальные коэффициенты корреляции – табл. 8 и 9). Кроме того, оказалось, что активность процесса формирования кости у женщин в постменопаузе связана с уровнем ПТГ (слабые, но достоверные прямые корреляции между ПТГ и маркерами синтетической функции остеобластов – ОК и АТППК). У женщин в пременопаузе также получены достоверные положительные корреляции между маркерами костного обмена, однако выраженность костной резорбции связана не с уровнем E2, а с уровнем базальной секреции ПТГ (тесная прямая корреляция между маркером костной резорбции БКЛ и ПТГ). Каких-либо корреляций между МПК L2–L4 и уровнем эстрадиола или Инд. св. E2, а также между МПК и маркерами костного обмена у женщин в пременопаузе после ОТП мы не выявили.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения костного обмена у женщин в терминальной стадии ПБЦ характеризуется преимущественным подавлением костного формирования (синтеза остеобластами остеокальцина), степень которого определяется выраженностью билирубинемии и не зависит от менопаузального статуса.
2. В ранние сроки после ОТП (на фоне нормализации уровня билирубина в сыворотке крови) наблюдается усиление обоих процессов костного ремоделирования, выраженное в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе.
3. В отдаленные сроки после ОТП костный обмен замедляется и на фоне стабильно удовлетворительной функции печеночного трансплантата у женщин в пре- и постменопаузе нормализуется, а на фоне дисфункции трансплантата у женщин в постменопаузе остается ускоренным.

4. После ОТП у женщин в пременопаузе выраженность костной резорбции зависит от уровня ПТГ (прямая корреляция между маркером резорбции БКЛ и ПТГ), у женщин в постменопаузе – от уровня секреции эстрадиола (отрицательные корреляции между маркерами резорбции и E2). Биохимические маркеры костного формирования у женщин в постменопаузе положительно связаны с уровнем секреции ПТГ.
5. Костные потери до и в различные сроки после ОТП выражены в большей степени у женщин в постменопаузе. В отдаленные сроки после операции у женщин в пременопаузе МПК L2-L4 нормализуется, у женщин в постменопаузе остается сниженной.
6. До ОТП выраженность костных потерь в области поясничных позвонков у женщин с ПБЦ зависит от тяжести и продолжительности заболевания, после ОТП – от продолжительности заболевания до операции и менопаузального статуса. Костные потери в области аксиального скелета у женщин в постменопаузе связаны с ускорением костного обмена вследствие снижения эндогенной секреции эстрадиола и дисфункции трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бузулина В.П., Мойсюк Я.Г., Пронченко И.А. и др. Минеральная плотность кости после пересадки печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII. № 1. С. 38–44.
2. Ермакова И.П., Мойсюк Я.Г., Бузулина В.П. и др. Динамика минеральной плотности кости у реципиентов после пересадки печени // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 2. С. 2–4.
3. Benetti A., Crosignani A., Varenna M. et al. Primary biliary cirrhosis is not an additional risk factor for bone loss in women receiving regular calcium and vitamin D supplementation: a controlled longitudinal study // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42 (3). P. 306–311.
4. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // Hepatology. 2007. Vol. 46 (4). P. 1271–1278. Review.
5. Floreani A., Carderi I., Ferrara F. et al. A 4-year treatment with clodronate plus calcium and vitamin D supplements does not improve bone mass in primary biliary cirrhosis // Dig Liver Dis. 2007. Vol. 39 (6). P. 544–548.
6. Floreani A., Mega A., Camozzi V. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (34). P. 5347–5350.
7. Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C., Delmas P.D. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11 (3). P. 337–349.
8. Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M., Iemmolo R.M. et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. P. 417–424.
9. González-Calvin J.L., Mundi J.L., Casado-Caballero F.J. et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94 (12). P. 4844–4850.
10. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (13). P. 1639–1643.
11. Guanabens N., Pares A., Alvarez L. et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis // J. Bone Miner. Res. 1998. Vol. 13 (4). P. 731–738.
12. Guañabens N., Parés A., Ros I. et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. 2005. Vol. 42 (4). P. 573–577.
13. Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J. et al. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism // Liver Transpl. 2004. Vol. 10 (5). P. 638–647.
14. Guichelaar M.M., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // Liver Transpl. 2006. Vol. 12 (9). P. 1390–1402.
15. Le Gars L., Grandpierre C., Chazouillères O. et al. Bone loss in primary biliary cirrhosis: absence of association with severity of liver disease // Joint Bone Spine. 2002. Vol. 69 (2). P. 195–200.
16. Hari Kumar K.V., Muthukrishnan J., Verma A., Modi K.D. Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14 (9). P. 1102–1107.
17. Masaki K., Shiomi S., Kuroki T. et al. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver // J. Gastroenterol. 1998. Vol. 33 (2). P. 236–240.
18. Menon K.V., Angulo P., Boe G.M., Lindor K.D. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98 (4). P. 889–892.
19. Menon K.V., Angulo P., Weston S. et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression // J. Hepatol. 2001. Vol. 35 (3). P. 316–323.
20. Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G. et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // J. Bone Miner. Metab. 2008. Vol. 26 (4). P. 379–384.
21. Ormarsdóttir S., Ljunggren O., Mallmin H. et al. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function // J. Intern Med. 2002. Vol. 252 (6). P. 537–541.
22. Ormarsdóttir S., Mallmin H., Naessén T. et al. An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis // J. Intern Med. 2004. Vol. 256 (1). P. 63–69.
23. Solerio E., Isaia G., Innamorella R. et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? // Dig Liver Dis. 2003. Vol. 35 (5). P. 339–346.
24. Uretmen S., Gol M., Cimrin D., Irmak E. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women // Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 2005. Vol. 123 (1). P. 67–71.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Шмерко Н.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Колиашвили Т.К.

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

Цель исследования: сравнительная оценка изменений двух маркеров резорбции и оценка состояния гормональной регуляции костной резорбции у реципиентов в различные сроки после трансплантации печени. **Методы и результаты.** В различные сроки после ортотопической трансплантации печени (ОТП) выполнено исследование минеральной плотности кости (МПК) в области поясничных позвонков (L2–L4) и шейки бедра, гормонов (ПТГ, витамина D₃, эстрадиола, тестостерона), проведен сравнительный анализ двух маркеров резорбции БКЛ и КТРКФ-5б. Через 1 месяц после ОТП отмечено снижение МПК, уровня витамина D₃, эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин, повышение маркеров резорбции кости. Через 1 и 2 года после ОТП минеральная плотность L2–L4 увеличивалась на фоне возрастания уровня ПТГ, половых гормонов и снижения БКЛ, в то время как уровни витамина D₃ и КТРКФ-5б оставались стабильными. **Заключение.** Установлено, что КТРКФ-5б в ранние сроки после ОТП является более специфичным маркером резорбции кости. Остеопороз в поздние сроки ассоциировался с повышенными значениями КТРКФ-5б и у женщин с пониженным уровнем эстрадиола.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, остеопороз, маркеры костной резорбции.

BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE RESORPTION AND HORMONAL REGULATION OF BONE METABOLISM FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION

Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Ermakova I.P., Shmerko N.P., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Koliashvili T.K.

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

Aim. Comparative evaluation of two biochemical markers of bone resorption and hormonal regulation of bone metabolism in liver recipients. **Methods and results.** Bone densitometry of L2–L4 and neck of femur, serum level of some hormones (PTH, vitamin D₃, estradiol, testosterone) regulating osteoclastogenesis as well as comparative analyses of two bone resorption markers β -crosslaps and tartrate-resistant acid phosphatase type 5b (TRAP-5b) were fulfilled in patients after orthotopic liver transplantation (OLT). In 1 month after OLT bone density reduction of L2–L4 and neck of femur; decrease of vitamin D₃, estradiol in women, testosterone in men and increase levels of bone resorption markers were observed. In 1 and 2 years after OLT the rise of bone density, increased levels of PTH, estradiol, testosterone and decreased β -crosslaps levels were revealed, while vitamin D₃ and TRAP-5b levels remained stable. **Conclusion.** TRAP-5b was found to be a more specific marker of bone resorption, independent from collagen metabolism in liver. Osteoporosis defined in long-term period after OLT was associated with higher TRAP-5b and revealed in women with low estradiol level.

Key words: orthotopic liver transplantation, osteoporosis, markers of bone resorption.

Статья поступила в редакцию 14.12.12 г.

Контакты: Ермакова Инна Петровна, д. м. н., ст. науч. сотр. клинко-диагностической лаборатории.

Тел. 8 499 190 24 30, e-mail: lab_transpl_nii@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что хронические заболевания печени ассоциируются с различными метаболическими заболеваниями скелета, из которых наиболее распространенными являются остеопороз и остеопения, диагностируемые у 40–70% пациентов [10, 11, 21].

После успешной трансплантации печени наблюдается увеличение минеральной плотности кости (МПК) и восстановление метаболизма костной ткани [1, 2, 8, 15, 17].

В настоящее время для оценки состояния метаболизма костной ткани используются два вида биохимических маркеров резорбции кости: различные фрагменты деградации коллагена 1-го типа, попадающие в кровоток из зоны резорбции органического матрикса, и неколлагеновые белки, позволяющие по уровню их активности судить об интенсивности остеокластической резорбции [12]. У реципиентов после ОТП большинство исследователей анализируют изменения продуктов деградации коллагена 1-го типа, определяемые в моче или в сыворотке крови [4, 9, 11, 17]. Вместе с тем имеются данные, что при патологических условиях в печени активизируются процессы отложения неспецифических фибриллярных коллагенов 1, 3 и 5-го типов [18, 33], и следовательно, деградация не костного коллагена может явиться причиной завышенной оценки деградации костного коллагена 1-го типа, в частности бета-изомера С-терминального телопептида коллагена 1-го типа (бета-кросслапсов). В последнее время появились работы о высокой прогностической значимости сывороточной костной фракции 5б тартрат-резистентной кислотой фосфатазы (КТРКФ-5б) – маркера остеокластической активности, который имеет низкую дневную вариабельность и не накапливается в циркулирующей крови в случае почечной или печеночной патологии [23]. Однако в доступной нам литературе данных о сравнительном анализе двух маркеров резорбции бета-кросслапсов (БКЛ) и КТРКФ-5б у реципиентов после трансплантации печени нами не обнаружено. Увеличение минеральной плотности кости после ОТП связывают с нормализацией гормональной регуляции процессов ремоделирования костной ткани. Так, отмечается повышение секреции паратиреоидного гормона, уменьшение дефицита активных метаболитов витамина D₃ [4, 9, 26, 28]. Среди причин нормализации костного обмена рассматриваются также восстановление уровней половых гормонов [15, 27]. Однако данные о связи между повышением МПК и изменением маркеров гормональной регуляции после ОТП, особенно при использовании схем иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса, малочисленны и противоречивы [20, 5].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка изменений двух маркеров резорбции, а также оценка состояния гормональной регуляции костной резорбции у реципиентов в различные сроки после трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 47 реципиентов в возрасте от 18 до 65 лет в различные сроки после трансплантации печени (ОТП). Первое обследование с участием 34 реципиентов (24 женщины и 10 мужчин) в возрасте $40,2 \pm 12,9$ года выполнено в стационарных условиях через 1 месяц после ОТП на фоне удовлетворительной функции трансплантата, наблюдаемой при стабилизации, но неполном восстановлении клинико-лабораторных показателей (группа 1). В сроки 7–18 (в среднем $12,1 \pm 3,3$) месяцев (группа 2) и 18–38 (в среднем $26,0 \pm 5,5$) месяцев после ОТП (группа 3) в амбулаторном режиме обследовано 28 реципиентов из группы 1, и 19 реципиентов обследованы только в отдаленные (более 12 месяцев) периоды после ОТП. В эти периоды у большинства реципиентов было отмечено отчетливое улучшение клинических и лабораторных показателей, однако у пяти реципиентов группы 2 и 3 реципиентов группы 3 активность печеночных ферментов все еще оставалась выше нормальных значений [1, 2].

Интраоперационно всем реципиентам до реперфузии печеночного трансплантата вводили 500 мг метилпреднизолона (Солу-Медрол). В последующем прием глюкокортикоидов зависел от клинических показаний. Базисным препаратом иммуносупрессии являлся ингибитор кальциневрина такролимус (Програф) в сочетании с микофенолатами при индукции анти-СД-25-антителами или без них [3]. Стероиды, как правило, назначались реципиентам, которые до ОТП страдали первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом и циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита. Суммарная доза, полученная 31 реципиентом группы 1, на момент обследования составила $1,15 \pm 0,7$ г, тогда как 3 реципиента из этой группы длительное время получали стероиды до операции, и кумулятивная доза метилпреднизолона у них составила 44,5; 16,1 и 8,6 г соответственно. В отдаленные сроки после ОТП стероиды входили в схему иммуносупрессивной терапии у 21 реципиента группы 2 и 17 реципиентов группы 3. Клиническая характеристика реципиентов ОТП и данные лабораторных анализов представлены в работах [1, 2].

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации биохимических маркеров резорбции – бета-кросслапсов (БКЛ) – и костную фракцию 5б-тартратрезистентной кислотой

фосфатазы (КТРКФ-5б), кальций-регулирующие гормоны – паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D₃, половые гормоны – эстрадиол и тестостерон. БКЛ, ПТГ, витамин D₃, эстрадиол и тестостерон измеряли иммунологическими методами наборами фирмы Roche (Германия) на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 (Германия), КТРКФ-5б – иммуноферментным методом на анализаторе «Пикон» (Россия) наборами фирмы «IDS» (Англия).

Минеральную плотность костной ткани (МПК) исследовали в области поясничных позвонков (L2–L4) и в шейке бедра (Neck) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия – кратности стандартных отклонений здоровых (SD) от пика костной массы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 14.0 (США) с использованием корреляционной и вариационной статистики. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования биохимических маркеров резорбции кости и уровней гормонов ПТГ и витамина D₃ представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, через 1 месяц после ОТП из двух маркеров резорбции кости достоверно (p = 0,0001) повышенным по сравнению со здоровыми (норма 0,3 ± 0,14 нг/мл) оказались только БКЛ, при этом высокие значения БКЛ наблюдались у 28 (82,3%) реципиентов и только у 6 (17,6%) реципиентов не выходили за пределы нормы. В противоположность этому величины КТРКФ-5б (норма 2,8 ± 1,5 ед./л) у 26 (78,8%) реципиентов не отличались от нормальных значений (в диапазоне от 2,47 ед./л до 4,31 ед./л), у двух были снижены (0,95 и 0,70 ед./л) и только у

пяти – слегка повышены (в диапазоне от 4,56 ед./л до 5,49 ед./л). В отдаленном периоде после ОТП повышение БКЛ имело место у 20 (42,5%) и 14 (29,8%) реципиентов групп 2 и 3 соответственно, и среднegrupповые значения БКЛ оказались статистически значимо (p = 0,0001) ниже, чем при обследовании через 1 месяц после ОТП. Среднegrupповые значения КТРКФ-5б у реципиентов группы 2 и 3 не отличались от величин, зарегистрированных через 1 месяц после ОТП, и у 37 (78,7%) реципиентов не превышали уровень нормы. Высокие значения (7,21 и 7,24 ед./л) КТРКФ-5б отмечены у двух реципиентов группы 2, тогда как у остальных они были слегка повышены (рис. 1).

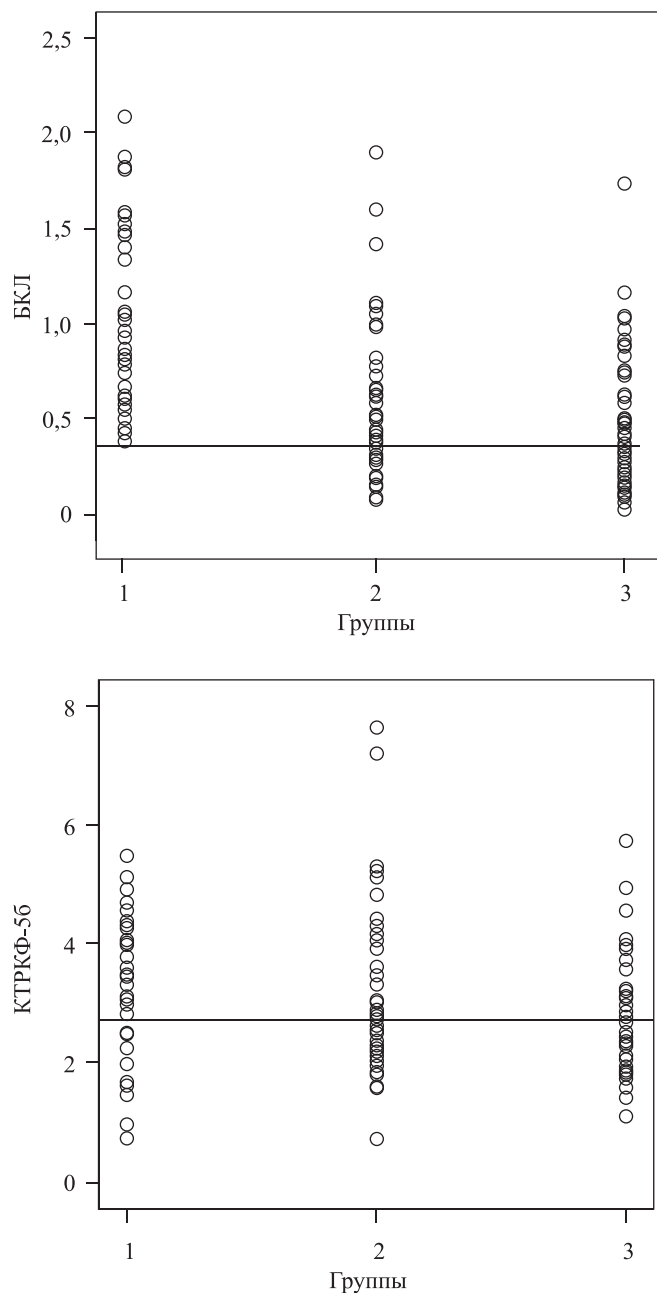


Таблица 1

Биохимические маркеры резорбции и маркеры гормональной регуляции в различные сроки после ОТП (M ± ST)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
БКЛ (нг/мл)	1,04 ± 0,47 n = 34	0,56 ± 0,41* n = 47	0,49 ± 0,34* n = 47
КТКФ-5б (ед./л)	3,21 ± 1,20 n = 33	3,09 ± 1,41 n = 47	2,78 ± 1,02 n = 38
ПТГ (пг/мл)	40,4 ± 22,8 n = 34	56,1 ± 36,9* n = 47	52,1 ± 22,6* n = 47
Витамин D ₃ (нг/мл)	22,7 ± 9,85 n = 33	22,9 ± 10,67 n = 47	20,2 ± 9,99 n = 36

Примечание. * – различие достоверно по сравнению с группой 1.

Рис. 1. Индивидуальные данные БКЛ и КТРКФ-5б в различные сроки после ОТП

Во всех трех периодах обследования у реципиентов после ОТП плотность кости в поясничных позвонках и в области шейки бедра (Neck) в среднем по группам была статистически значимо ($p = 0,0001$) ниже, чем у здоровых людей (табл. 2). Наиболее выраженное снижение МПК выявлено через 1 месяц после ОТП. Потеря костной массы в поясничных позвонках и шейке бедра до степени остеопороза отмечена у 13 (38%) реципиентов, до степени остеопении – у 14 (41%) реципиентов и у 7 (21%) реципиентов МПК в измеряемых отделах скелета не отличалась от нормы. В отдаленные сроки после ОТП статистически значимое в группе 2 ($p = 0,015$) и в группе 3 ($p = 0,001$) уменьшение костных потерь наблюдалось в поясничных позвонках, тогда как в области шейки бедра тенденция к снижению МПК имела место только у реципиентов группы 3. Из 47 реципиентов остеопороз выявлен в 13 и 13% случаев, остеопения – 57 и 49%, а нормальные значения МПК – в 30 и 38% в группе 2 и группе 3 соответственно.

Таблица 2

Минеральная плотность кости в позвоночнике (L2–L4) и шейке бедра (Neck)

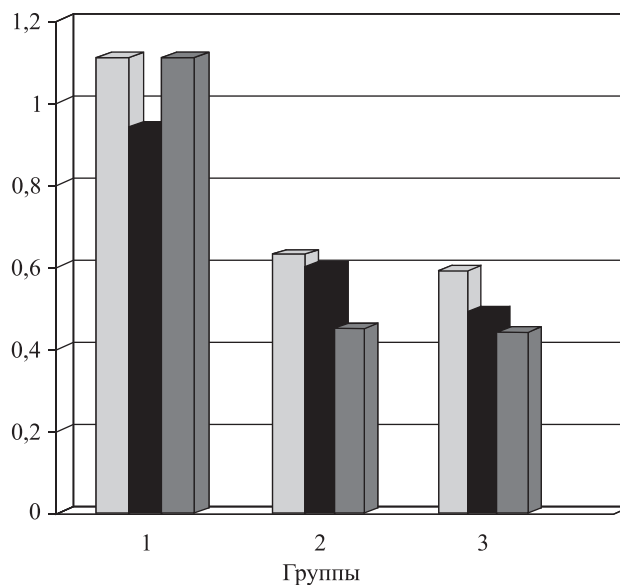
Группы	МПК L2–L4 (Т-критерий)	МПК Neck (Т-критерий)
Группа 1	$-2,10 \pm 1,47$	$-1,27 \pm 1,27$
Группа 2	$-1,34 \pm 1,18^*$	$-1,07 \pm 1,05$
Группа 3	$-0,96 \pm 1,31^*$	$-0,98 \pm 1,10$

Примечание. * – различие достоверно по сравнению с группой 1.

Учитывая, что во всех трех группах изменение МПК варьировало от степени остеопороза до нормальных значений, представлялось целесообразным проанализировать изменение маркеров резорбции кости при различных потерях костной массы (рис. 2). Оказалось, что через 1 месяц после ОТП высокие значения БКЛ наблюдались и при остеопорозе, и при остеопении, и при нормальных значениях МПК, и следовательно, не зависели от степени потери костной массы. Через 12 месяцев после ОТП (группа 2) БКЛ статистически значимо ($p = 0,01$) снизились по сравнению с группой 1 на 43, 36 и 59%, а через 26 месяцев (группа 3) – на 47, 48 и 61% при остеопорозе, остеопении и нормальной МПК соответственно. В отличие от БКЛ уровни КТРКФ-5б в поздние сроки после ОТП при остеопорозе практически не отличались от величин, зарегистрированных через 1 месяц после ОТП. Через 26 месяцев после ОТП (группа 3) отмечено достоверное различие между величинами КТРКФ-5б у реципиентов с остеопорозом и нормальными значениями МПК ($p = 0,051$).

Из двух кальций-регулирующих гормонов ПТГ (норма $40 \pm 12,8$ пг/мл) оказался достоверно по-

БКЛ



КТРКФ-5б

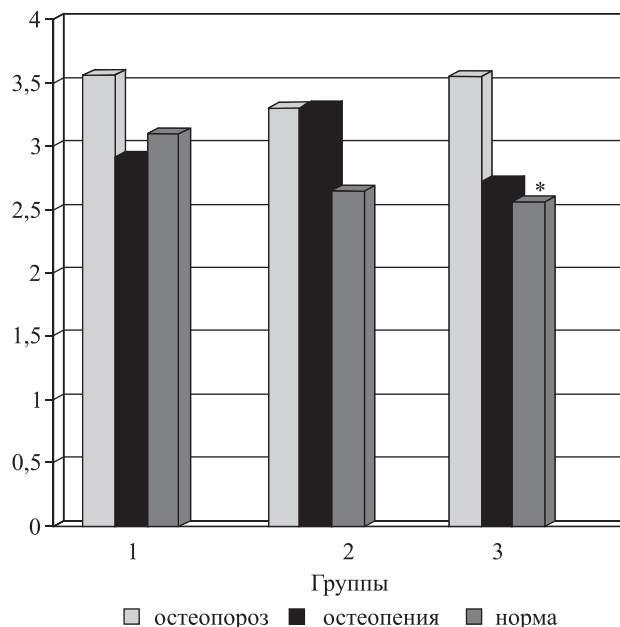


Рис. 2. Изменение БКЛ и КТРКФ-5б в зависимости от потери костной массы в различные сроки после ОТП

* – различие достоверно ($p = 0,05$) по сравнению с подгруппой «остеопороз»

вышенным по сравнению со здоровыми только в группах 2 и 3, тогда как витамин D_3 (норма $27 \pm 8,7$ нг/мл) оставался сниженным при всех сроках обследования. Гиперпаратиреоз через 1 месяц после ОТП выявлен у 5 (15%) реципиентов (при изменении ПТГ от 67 пг/мл до 119 пг/мл), в группе 2 – у 8 (17%) реципиентов (от 73 пг/мл до 232 пг/мл) и в группе 3 – у 11 (23%) реципиентов (от 71 пг/мл до 104 пг/мл). Корреляционный анализ не выявил какой-либо связи между ПТГ и витамином D_3 во всех группах, тогда как в группах 2 и 3 получена

достоверная прямая корреляция между уровнем секреции ПТГ и БКЛ ($r = 0,428$; $p = 0,002$ и $r = 0,444$; $p = 0,002$ соответственно), а у реципиентов группы 3 – достоверная обратная корреляция между витамином D₃ и БКЛ ($r = -0,485$; $p = 0,003$).

Проведен анализ эндогенной секреции половых гормонов: эстрадиола у женщин (норма 89 ± 39 пг/мл) в состоянии пре- и постменопаузы и тестостерона у мужчин (норма $5,4 \pm 1,3$ нг/мл) в различные сроки после трансплантации печени. Как видно из табл. 3 через 1 месяц после ОТП снижение уровня эстрадиола отмечено в одинаковой степени у женщин в пре- и постменопаузе, однако при обследовании в поздние сроки после ОТП у женщин в пременопаузе наблюдалось восстановление менструального цикла и повышение эстрадиола до нормального уровня. На этом фоне у женщин в пременопаузе в группах 2 и 3 прирост МПК в позвоночнике составил 62 и 76% , а в шейке бедра – 35 и 41% соответственно. У женщин в постменопаузе также наблюдалось повышение МПК, однако оно было выражено в меньшей степени, чем у женщин в пременопаузе, и составило 31 и 39% в позвоночнике и 21 и 23% в шейке бедра. Важно отметить, что снижение БКЛ в группах 2 и 3 наблюдалось как у женщин в пременопаузе, так и постменопаузе, а достоверное снижение КТРКФ-5б – только у женщин в пременопаузе в группе 3. Корреляцион-

ный анализ выявил достоверную отрицательную взаимосвязь между БКЛ и МПК в поясничных позвонках у женщин группы 2 ($r = -0,413$; $p = 0,015$) и прямую корреляцию между уровнем эстрадиола и МПК в поясничных позвонках у женщин группы 3 ($r = 0,543$; $p = 0,003$). Уровень тестостерона у мужчин через 1 месяц после ОТП был достоверно ($p = 0,048$) ниже, чем в группе 2. Дефицит тестостерона выявлен у 3 (33%) реципиентов группы 1, у 1 (6%) реципиента группы 2 и у 3 (23%) реципиентов группы 3. Так же как у женщин, у мужчин выявлено достоверное снижение БКЛ при обследовании в поздние сроки после ОТП. Корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между уровнем половых гормонов и маркерами резорбции кости ни у женщин, ни у мужчин во всех трех периодах обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, анализ полученных данных выявил расхождение в динамике и степени изменения двух биохимических маркеров резорбции кости, особенно заметное при обследовании через 1 месяц после пересадки печени, когда высокие и сверхвысокие значения БКЛ не соответствовали нормальным или слегка повышенным значениям КТРКФ-5б. При обследовании в поздние сро-

Таблица 3

Клиническая характеристика, минеральная плотность кости, гормональная регуляция и биохимические маркеры резорбции у мужчин и женщин в пре- и постменопаузе в различные сроки после ОТП

	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	женщины, пременопауза	женщины, постменопауза	мужчины	женщины, пременопауза	женщины, постменопауза	мужчины	женщины, пременопауза	женщины, постменопауза	мужчины
Число реципиентов	11	13	10	15	16	16	16	16	15
Возраст (годы)	$30,3 \pm 9,7$	$51,5 \pm 5,3^*$	$36,4 \pm 12,1$	$35,5 \pm 9,8$	$52,9 \pm 5,1^*$	$41,9 \pm 11,9$	$34,2 \pm 9,4$	$54,2 \pm 4,8^*$	$43,7 \pm 10,8$
Доза стероидов (г)	$1,49 \pm 1,1$	$1,03 \pm 0,5$	$1,04 \pm 0,5$	$3,39 \pm 2,2$ n = 8	$3,99 \pm 2,4$ n = 8	$4,19 \pm 3,4$ n = 5	$6,67 \pm 2,6$ n = 6	$5,27 \pm 2,8$ n = 6	$8,44 \pm 3,1$ n = 5
МПК (L2-L4)	$-1,67 \pm 1,3$	$-2,77 \pm 1,6^*$	$-1,69 \pm 1,2$	$-0,64 \pm 1,1^{\#}$	$-1,92 \pm 0,9^{\#}$	$-1,39 \pm 1,1$	$-0,41 \pm 1,2^{\#}$	$-1,70 \pm 1,1^{\#}$	$-0,95 \pm 1,3$
МПК (Neck)	$-1,04 \pm 0,9$	$-1,68 \pm 1,6$	$-0,99 \pm 1,1$	$-0,68 \pm 0,9$	$-1,33 \pm 1,2$	$-1,27 \pm 1,1$	$-0,61 \pm 0,8$	$-1,30 \pm 1,1^*$	$-1,16 \pm 1,3$
Эстрадиол	$26,6 \pm 15,9$	$10,5 \pm 6,9$		$137,6 \pm 129^{\#}$	$24,1 \pm 23,2^*$		$110,3 \pm 75,8^{\#}$	$18,9 \pm 33,3^*$	
Тестостерон			$4,45 \pm 2,4$			$6,86 \pm 2,96^{\#}$			$6,03 \pm 3,4$
БКЛ	$1,02 \pm 0,41$	$1,00 \pm 0,46$	$1,11 \pm 0,59$	$0,48 \pm 0,30^{\#}$	$0,55 \pm 0,42^{\#}$	$0,63 \pm 0,49^{\#}$	$0,42 \pm 0,27^{\#}$	$0,49 \pm 0,29^{\#}$	$0,50 \pm 0,46^{\#}$
КТРКФ-5б	$3,32 \pm 0,94$	$3,22 \pm 1,27$	$3,04 \pm 1,54$	$2,86 \pm 0,91$	$2,81 \pm 1,11$	$3,47 \pm 1,94$	$2,46 \pm 0,97^{\#}$	$2,87 \pm 0,95$	$2,89 \pm 1,18$

Примечание. * – различие достоверно ($p = 0,05$) по сравнению с женщинами в состоянии пременопаузы; # – различие достоверно ($p = 0,05$) по сравнению с группой 1.

ки (приблизительно через 12 и 26 месяцев) после ОТП на фоне достоверного снижения БКЛ значения КТРКФ-56 оставались нормальными или слегка повышенными. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную взаимосвязь между БКЛ и КТРКФ-56 только при обследовании в поздние сроки после ОТП ($r = 0,709$; $p = 0,0001$ и $r = 0,804$, $p = 0,0001$ для реципиентов группы 2 и группы 3 соответственно), тогда как через 1 месяц после ОТП зависимости между изменением БКЛ и КТРКФ-56 не выявлено. В литературе имеются данные, что БКЛ не является высокоспецифичным маркером для костной ткани, поскольку при патологических условиях может зависеть от метаболизма коллагена в других органах и тканях [12]. В частности, среди процессов, вовлеченных в регенерацию печени после трансплантации, отмечают усиленный синтез различных цитокинов, в том числе интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, которые способствуют синтезу фибриллярных матриксных коллагенов типа 1, 3, 5 и фибронектина [22, 30]. С другой стороны, тепловая и холодная ишемия могут привести к дегенеративным изменениям клеток донорской печени и развитию миофибробласт-зависимому синтезу коллагена 1-го типа [32]. Хирургическое вмешательство и неполное восстановление функции трансплантата могли явиться причинами выработки фибробластами печени неспецифических коллагенов, и в частности, коллагена 1-го типа, как это было отмечено у больных с хроническими заболеваниями печени [18, 31]. Более того, гистоморфометрическая оценка процессов резорбции и костеобразования у реципиентов через 4 месяца после ОТП показала, что на фоне выраженного усиления процессов формирования кости (увеличение числа остеобластов и объема вновь минерализованной кости) число клеток остеокластического ряда и площадь зоны резорбции практически не изменились [20]. Авторы отмечают, что среди биохимических маркеров ремоделирования кости только остеокальцин является предиктором увеличения МПК, тогда как достоверное снижение коллаген-зависимого маркера резорбции кости (гидроксипролина) не соответствовало степени изменения гистоморфометрических параметров резорбции [20].

Следовательно, высокие и сверхвысокие значения БКЛ, отмеченные у реципиентов через 1 месяц после ОТП, могут быть опосредованы не только резорбцией старой кости, но и выбросом в кровоток неспецифических коллагенов, синтезированных непосредственно в печени. В этой связи в ранние сроки после ОТП представляется целесообразным проводить оценку метаболизма костной ткани по величинам КТРКФ-56 – как показателя, не связанного с метаболизмом коллагена в печени и, таким

образом, являющегося более специфическим показателем метаболизма костной ткани.

Уменьшение костных потерь, отмеченное при обследовании через 12 и 26 месяцев после ОТП, ассоциировалось с повышением ПТГ при стабильно сниженных величинах витамина D_3 . Частота (от 17 до 23%) и степень гиперпаратиреоза отличались от данных других авторов, которые отмечали достоверное повышение концентрации витамина D_3 и умеренное, но не сверх уровня нормы повышение ПТГ [4, 9, 27]. Более выраженное повышение ПТГ в нашем исследовании могло быть обусловлено дефицитом витамина D_3 , поскольку в протокол всех исследований [4, 9, 27] входило ежедневное назначение препаратов кальция (1000 мг), витамина D_3 (800 ЕД) или его метаболитов (0,5 мг), тогда как в данной работе назначение этих препаратов носило лишь рекомендательный характер.

Известно, что гипогонадизм и нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы являются возможными факторами риска костных потерь у больных хроническими заболеваниями печени [7, 25]. После трансплантации печени отмечено повышение уровня тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин, при этом через один год после ОТП у 70% женщин восстанавливался нормальный менструальный цикл и фертильность и 85% мужчин восстанавливали сексуальную активность [6, 20, 24, 29]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных корреляций между маркерами резорбции и уровнем половых гормонов ни у женщин, ни у мужчин как в ранние (через 1 месяц) так и в отдаленные (через 12 и 26 месяцев) сроки после ОТП. В свою очередь, выраженность костных потерь у женщин в пременопаузе в отдаленные сроки после ОТП непосредственно зависела (обратная корреляция) от выраженности костной резорбции (БКЛ) и от уровня секреции эндогенного эстрадиола (прямая корреляция). У женщин в постменопаузе увеличение МПК, выраженное, однако, в меньшей степени, чем у женщин в пременопаузе, отмечалось на фоне сниженного уровня эндогенного эстрадиола. Аналогичные данные представлены в работе *Vassago et al.* [5] при сравнении изменения МПК после ОТП у женщин в возрасте менее 35 лет и старшей возрастной группы. Более того, через 6 лет после ОТП авторы не отметили достоверных различий МПК у женщин старшей возрастной группы от женщин контрольной группы, сопоставимой по возрасту, но не имеющих заболеваний печени [5]. Таким образом, уменьшение костных потерь, наблюдаемое в отдаленные сроки после ОТП, ассоциируется с появлением закономерных взаимосвязей между БКЛ и КТРКФ-56, а также между маркерами резорбции и маркерами гормональной регуляции костного метаболизма ПТГ и витами-

на D₃. Это, по-видимому, связано с восстановлением функционального состояния трансплантата и отсутствием побочных эффектов иммуносупрессивной терапии, подтверждаемых нормализацией лабораторных и инструментальных показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Ярошенко Е.Б., Корнилов М.Н., Шмерко Н.П. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани – предикторы динамики костных потерь после пересадки печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12. № 3. С. 52–62.
2. Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П. и др. Клинические аспекты и биохимические маркеры формирования костной ткани в раннем периоде после пересадки печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. 14. № 1. С. 19–26.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. 14. № 1. С. 6–14.
4. Atamaz F., Hepculer S., Akuidiz M., Karasu Z. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation // Osteoporos Int. 2006. Vol. 17. P. 942–949.
5. Vaccaro L.F., Boin I.F., Costa-Paiva L. et al. Is liver transplantation associated with decreased bone mass in climacteric women // Rev. Bras. Ginec. Obstet. 2012. Vol. 34. P. 335–342.
6. Burra P. Sexual dysfunction after liver transplantation // Liver Transplantation. 2009. Vol. 15. P. S50–S56.
7. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1271–1278.
8. Crawford B.A.L., Kam C., Donaghy A.J., McCaughan G.W. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis // Osteoporos Int. 2003. Vol. 14. P. 987–994.
9. Crawford B.A.L., Kam C., Pavlovic J., Byth K. et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 144. P. 239–248.
10. Compston J.E. Osteoporosis after liver transplantation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. P. 321–330.
11. Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J., Curry M.P., Hegarty J.E. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation // Gut. 1999. Vol. 44. P. 430–434.
12. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // Osteoporosis Int. 2000. Vol. 11 (6). P. 2–17.
13. Fabrega E., Orive A., Garcia-Unzueta M., Amado J.A. et al. 2006 // Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand system in the early post-operative period of liver transplantation // Clin. Transplant. 2006. Vol. 20 (3). P. 383–388.
14. Fahrleitner A., Prenner G., Kniepeiss D., Iberer F. et al. Serum osteoprotegerin levels in patients after liver transplantation and correlation to bone turnover, bone mineral density and fracture status // Wien Klin Wochenschr. 2002. Vol. 114 (15–16). P. 717–724.
15. Floreani A., Mega A., Tizian L., Burra P. et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study // Osteoporos Int. 2001. Vol. 12. P. 749–754.
16. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (13). P. 1639–1643.
17. Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M., Iemmo R.M. et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // Osteoporos Int. 2000. Vol. 11. P. 417–424.
18. Guanabens N., Pares A., Alvarez L. et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis // J. Bone Miner Res. 1998. Vol. 13 (4). P. 731–738.
19. Guanabens N., Enjuanes A., Alvarez L., Peris P. et al. High osteoprotegerin serum levels in primary biliary cirrhosis are associated with disease severity but not with the mRNA gene expression in liver tissue // J. Bone Miner. Metab. 2009. Vol. 27 (3). P. 347–354.
20. Guichelaar M.M.J., Malinchoc M., Sibonga J., Clarke B.L., Hay J.E. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism // Liver Transpl. 2004. Vol. 10. P. 638–647.
21. Guichelaar M.J., Schmoll J., Malinchoc M., Hay J.E. Fracture and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1198–1207.
22. Han Y.P., Zhou L., Wang J. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin 1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell collagen // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 4820–4828.
23. Irie S., Hayashida N., Shinkawa T., Taira Y. et al. Suitability of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b as a screening marker for bone mineral density in community-dwelling elder individuals // Tohoku J. Exp. Med. 2011. Vol. 224. P. 105–110.
24. Jabiry-Zieniewicz Z., Kaminski P., Bobrowska K., Pietrzak B. et al. Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. P. 1735–1739.
25. Kulak C.A., Borba V.Z., Kulak J., Campos D.J., Shane E. Post-transplantation osteoporosis // Arg. Bras. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 52 (2). P. 143–149.
26. Misof B.M., Bodingbauer M., Roschger P., Weczerle T. Short-term effects of high dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation // Calcif. Tissue Int. 2008. Vol. 83. P. 167–175.
27. Monegal A., Navasa M., Guanabens N., Peris P. et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal disorders and histomorphometric characteristics // Osteoporos Int. 2001. Vol. 12. P. 484–492.
28. Monegal A., Navasa M., Guanabens N., Peris P. et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A // Calcif. Tissue Int. 2001. Vol. 68. P. 83–86.
29. Seehofer D., Steinmueller T., Graef K.-J., Rayes N. et al. Pituitary function test and endocrine status in patient

- with cirrhosis of liver before and after hepatic transplantation // *Annals of transplantation*. 2002. Vol. 7. P. 32–37.
30. *Taki-Eldin A., Zhou L., Xie H.-Y., Zheng S.-S.* Liver regeneration after liver transplantation // *Eur. Surg. Res.* 2012. Vol. 48. P. 139–153.
31. *Theret N., Lehti K., Musso O., Clement B.* MMP2 activation by collagen 1 and concanavalin A in cultured human hepatic stellate cells // *Hepatology*. 1999. Vol. 30 (2). P. 462–468.
32. *Tzimas G.N., Afshar M., Emadali A., Chevet E., Vali H., Metracos P.P.* Correlation of cell necrosis and tissue calcification with ischemia/reperfusion injury after liver transplantation // *Transplantation Proceeding*. 2004. Vol. 36. P. 1766–1768.
33. *Viedal S.S., Vassiliadis E., Bay-Jensen A.C. et al.* Procollagen type 1N-terminal propeptide (P1NP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats // *Fibrogenesis & Tissue Repair*. 2010. Vol. 3. P. 5–12.

ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛЮРАНА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ ДОНОРА СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

Щерба А.Е.¹, Коротков С.В.¹, Минов А.Ф.¹, Слободин Ю.В.¹, Савчук М.М.²,
Дзядзько А.М.¹, Руммо О.О.¹

¹ РНПЦ «Трансплантации органов и тканей» УЗ «9-я ГКБ г. Минска»,

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

Целью нашей работы явилась оценка влияния прекондиционирования ацетилцистеином и севофлюраном на степень ишемически-реперфузионного повреждения печени умерших доноров с признаками маргинальности. **Методы и результаты.** Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование. Исследование было проведено на 21 доноре с умершим головным мозгом и бьющимся сердцем. В основную группу исследования вошли 11 доноров, в контрольную группу 10. В основной группе определялись морфологические признаки ишемически-реперфузионного повреждения после прекондиционирования ацетилцистеином и севофлюраном, в группе сравнения – без прекондиционирования. **Заключение.** Применение фармакологического прекондиционирования севофлюраном и ацетилцистеином достоверно привело к уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению с группой сравнения, т. е. обладает протективным эффектом от ишемически-реперфузионного повреждения.

Ключевые слова: севофлюран, ацетилцистеин ишемически-реперфузионное повреждение, маргинальный трансплантат.

IMPACT OF SEVOFLURANE AND ACETYLCYSTEINE ON ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF THE LIVER FROM BRAIN-DEAD DONOR

Shcherba A.E.¹, Korotkov S.V.¹, Minov A.F.¹, Slobodin Y.V.¹, Savchuk M.M.²,
Dzyadzko A.M.¹, Rummo O.O.¹

¹ Republican Research and Practice Centre «Tissue and Organ Transplantation», Minsk State Clinical Hospital № 9

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Aim. The purpose of our work was to estimate the impact of preconditioning with acetylcysteine and sevoflurane on ischemia-reperfusion injury of cadaveric donor liver with marginal features. **Methods and results.** In this prospective randomized controlled trial we recruited 21 heart beating donors with brain death. We assigned 11 donors to the study group, and 10 donors to the control group. Morphological characteristics of ischemia-reperfusion injury in both groups were analyzed. **Conclusion.** Use of pharmacological preconditioning with acetylcysteine and sevoflurane resulted in necrosis and hepatocyte apoptosis reduction as compared to the control group, thereby had a protective effect against ischemia-reperfusion injury.

Key words: sevoflurane, acetylcysteine, ischemia-reperfusion injury, marginal liver graft.

Статья поступила в редакцию 14.12.12 г.

Контакты: Савчук Максим Михайлович, аспирант кафедры кардиохирургии с курсом трансплантологии.

Тел. +375 29 710 27 26, **e-mail:** max.sauchuk@mail.ru

Учитывая высокую клиническую и экономическую эффективность трансплантации печени, хорошую долгосрочную выживаемость пациентов, количество их в листе ожидания постоянно возрастает, но клиническая мощность трансплантационных центров ограничена количеством эффективных доноров, которые отвечают стандартным критериям, в результате чего сложился и постепенно усугубляется дефицит донорских органов.

В странах с эффективным трупным донорством сплит-трансплантация одной донорской печени двум донорам и родственная трансплантация печени решают потребность 15–20% всех пациентов листа ожидания, главным образом детского возраста и малого веса. При этом основным источником увеличения количества донорских органов является использование органов с расширенными критериями, однако использование таких органов сопряжено с риском развития первичной дисфункции маргинального трансплантата, в основе которого лежит ишемически-реперфузионное повреждение [8]. Поэтому поиск возможных путей коррекции ишемически-реперфузионных повреждений маргинальных трансплантатов есть одна из приоритетных задач в трансплантации печени.

Новым подходом к трансплантации органов от доноров с расширенными критериями с целью уменьшения степени ишемически-реперфузионного повреждения является использование механического и фармакологического preconditionирования донора на этапе подготовки и выполнения донорской операции. Несмотря на обещающие экспериментальные результаты, ишемическое preconditionирование не показало эффекта на примере клинических исследований развития печеночного повреждения и недостаточности при обширных резекциях в условиях тепловой ишемии печени (прием Прингла) [6]. Результаты фармакологического preconditionирования в настоящее время наиболее убеждающие, что подтверждается литературными данными о широком использовании различных фармакологических агентов для предотвращения повреждения и нарушения функции печени при обширных резекциях в условиях тепловой ишемии печени (приема Прингла) и в клинической трансплантации печени для повышения резистентности маргинальных трансплантатов к ишемически-реперфузионному повреждению [1].

Для фармакологического preconditionирования с целью уменьшения ишемически-реперфузионного повреждения печени были предложены различные фармакологические агенты, включая аллопуринол, декстрозу, допексамин, маннитол, метилпреднизолон, простагландин E1, севофлюран, триметазидин, улинастатин, витамин E, супероксиддисмутазу, бло-

каторы кальциевых каналов, пентоксифиллин, ацетилцистеин [4].

В клинических рандомизированных исследованиях метилпреднизолон, триметазидин, декстроза, севофлюран и улинастатин показали протективное действие от ишемически-реперфузионного повреждения и уменьшение частоты послеоперационных осложнений при тепловой ишемии во время обширных резекций печени, при этом защитный эффект севофлюрана был более выраженным в случаях жирового гепатоза [5].

Ацетилцистеин в рандомизированных исследованиях показал клиническую эффективность в терапии фульминантной печеночной и острой почечной недостаточности, а также в клиническом исследовании предупреждения печеночной недостаточности при трансплантации графтов с жировым гепатозом [9].

Цель работы – оценить влияние preconditionирования ацетилцистеином и севофлюраном на степень ишемически-реперфузионного повреждения печени умерших доноров с признаками маргинальности.

Для решения поставленной цели мы разработали модель ишемического и реперфузионного повреждения нетрансплантабельной печени маргинального донора и изучили влияние ацетилцистеина и севофлюрана на течение этого процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 21 доноре с умершим головным мозгом и бьющимся сердцем.

Критерии включения: исследование проводилось на донорах с умершим головным мозгом и бьющимся сердцем, которые отвечали критериям маргинальности печеночного трансплантата, печень которых по совокупности факторов донорская бригада признавала нетрансплантабельной.

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, рандомизированное. Для формирования групп исследования была применена простая рандомизация А-В. В основную группу исследования вошли 11 доноров, в контрольную группу – 10.

В основной группе определялись морфологические признаки ишемически-реперфузионного повреждения после preconditionирования ацетилцистеином и севофлюраном.

Введение ацетилцистеина осуществлялось внутривенно в дозе 30 мг/кг не менее чем за 40 мин до начала хирургической операции по мультиорганному забору и 300 мг в портальную вену непосредственно перед пережатием воротной вены.

Севофлюран подавался в дыхательный контур в дозе 1,8–2,1 объемных % (0,8–1,0 минимальной альвеолярной концентрации) в течение не менее 40 мин до пережатия воротной вены.

Сразу после лапаротомии и определения маргинальности и непригодности к трансплантации печени, но не ранее чем через 40 минут от начала подачи в дыхательный контур севофлюрана, донорская бригада выполняла биопсию печени путем краевой резекции фрагментов обеих долей печени для оценки ее исходного состояния (жировой гепатоз, фиброз).

После биопсии сосудистым зажимом пережималась гепатодуоденальная связка (прием Прингла) на 40 мин. Для ужесточения параметров ишемического и реперфузионного повреждения у последних 3 доноров (все они вошли в основную группу исследования) гепатодуоденальная связка пережималась на 1 час.

Через 40 мин после прекращения пережатия гепатодуоденальной связки (снятия сосудистого зажима) выполнялась вторая биопсия путем краевой резекции фрагментов обеих долей печени для оценки степени ее ишемического и реперфузионного повреждения.

В группе сравнения определялись морфологические признаки ишемически-реперфузионного повреждения печени без прекондиционирования ацетилцистеином и севофлюраном.

Сразу после лапаротомии и определения маргинальности и непригодности к трансплантации печени, но не ранее чем 40 минут от момента подключения донора к наркозно-дыхательному аппарату в операционной, донорская бригада выполняла биопсию печени путем краевой резекции фрагментов обеих долей печени для оценки ее исходного состояния (жировой гепатоз, фиброз).

После биопсии сосудистым зажимом пережималась гепатодуоденальная связка (прием Прингла) на 40 мин.

Через 40 мин после прекращения пережатия гепатодуоденальной связки (снятия сосудистого зажима) выполнялась вторая биопсия путем краевой резекции фрагментов обеих долей печени для оценки степени ишемического и реперфузионного повреждения печени.

Фиксация, хранение и доставка биоптатов

Для предотвращения искажения истинного жирового гепатоза биоптаты фиксировались в формалине с фосфатным буфером и транспортировались из донорской базы в оперблок 9-й ГКБ г. Минска в транспортном холодильнике для изъятых органов при температуре 2–4 °С. Из оперблока фиксированные биоптаты переправлялись в городское патологоанатомическое бюро в принятом порядке.

Морфологический анализ биоптатов маргинальных печеночных трансплантатов проводился с целью оценки исходного состояния паренхимы печени (окраска эозин-гематоксилином), фиброза

(окраска МСБ), жирового гепатоза (окраска суданом красным/черным).

Поскольку степень ишемически-реперфузионного повреждения имеет прямую связь с выраженностью некрозов гепатоцитов, повреждением синусоидов, апоптозом гепатоцитов [4], морфологический анализ был направлен на определение степени некроза (ШИК-реакция) и апоптоза (окраска МСБ и ШИК-реакция).

Количественное соотношение степени некроза и апоптоза с выраженностью ишемически-реперфузионного повреждения, применяемое в клинических условиях, представлено в табл. 1 [5].

Таблица 1

Соотношение степени некроза и апоптоза с выраженностью ишемически-реперфузионного повреждения

Некроз, %	Апоптоз, %	ИРП
До 15	До 1,5	Слабовыраженное
15–29	1,5–2,9	Умеренно выраженное
30–50	3,0–5,0	Выраженное
>50	>5	Нефункционирование печеночного трансплантата

Полученные в результате экспериментального исследования значения некроза и апоптоза были сравнены с клиническим риском развития ИРП, а следовательно, ранней послеоперационной дисфункции трансплантата.

Степень жирового гепатоза вычислялась как процентное отношение гепатоцитов с жировыми включениями к общему количеству гепатоцитов в поле зрения.

Степень некроза вычислялась как процентное отношение некротизированных гепатоцитов к общему количеству гепатоцитов в поле зрения.

Степень апоптоза вычислялась как процентное отношение апоптотических телец к общему количеству гепатоцитов в поле зрения.

Степень фиброза определялась по Metavir [3]:

0 – фиброз отсутствует;

1 – фиброзное расширение портальных трактов без образования септ;

2 – фиброзное расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами;

3 – многочисленные портоцентральные септы без цирроза;

4 – цирроз.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного пакета STATISTICA 8 для Windows. Средние величины представлены как среднее ± стандартная ошибка, сравнение количественных величин выполнялось Mann–Whitney и ANOVA-тестом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы были сравнимы по возрасту доноров – $39,8 \pm 3,4$ года в группе сравнения и $39,2 \pm 2,6$ года в основной группе (Mann–Whitney, $p = 0,9$) – и по среднему количеству признаков маргинальности на одного донора – 1,4 в группе сравнения и 1,6 в основной группе (ANOVA, $p = 0,6$).

Среднее значение жирового гепатоза составило $37 \pm 12\%$ (0–90%) в группе сравнения и $37,8 \pm 9,5\%$ (0–80%) в основной и было сравнимо в обеих группах (Mann–Whitney, $p = 0,75$).

Среднее значение фиброза составило $0,3 \pm 0,15$ (0–1) балла по Metavir в группе сравнения и $0,6 \pm 0,3$ (0–3) балла по Metavir в основной и было сравнимо в обеих группах (ANOVA, $p = 0,3$).

Среднее значение исходного некроза гепатоцитов составило $3,5 \pm 1,45\%$ (0–15%) в группе сравнения и $6,5 \pm 2,6$ (0–30%) в основной и было сравнимо в обеих группах (Mann–Whitney, $p = 0,3$).

Среднее значение исходного апоптоза гепатоцитов составило $0,35 \pm 0,14\%$ (0–1,5%) в группе сравнения и $0,42 \pm 0,1$ (0–1,5%) в основной и было сравнимо в обеих группах (Mann–Whitney, $p = 0,5$).

Таким образом, группы были сравнимы по количеству, возрасту доноров, среднему количеству признаков маргинальности, среднему значению жирового гепатоза, фиброза, исходного некроза и апоптоза гепатоцитов, с тенденцией к более выраженному фиброзу и некрозу в основной группе.

После моделирования ишемии и реперфузии среднее значение некроза гепатоцитов в группе сравнения увеличилось с исходных $3,5 \pm 1,9\%$ (0–15%) до $7,3 \pm 2,0\%$ (3–25%; рис. 1), а в основной группе уменьшилось с $6,5 \pm 2,6$ (0–30%) до $4,1 \pm 1,5\%$ (0–15%; рис. 2), хотя разница между средними значениями некроза после ишемии и реперфузии

не достигла достоверного значения (Mann–Whitney, $p = 0,16$).

После моделирования ишемии и реперфузии среднее значение апоптоза гепатоцитов увеличилось в группе сравнения с исходных $0,35 \pm 0,14\%$ (0–1,5%) до $0,78 \pm 0,2\%$ (0,3–2,5%), а в основной группе – с $0,42 \pm 0,13$ (0–1,5%) до $0,5 \pm 0,15\%$ (0–1,5%) и достоверно не отличалось (Mann–Whitney, $p = 0,12$).

Таким образом, после моделирования ишемии и реперфузии среднее изменение степени некроза гепатоцитов составило +3,8% в группе сравнения, что было достоверно выше, чем в основной группе, –2,4% (Mann–Whitney, $p = 0,001$; рис. 3).

Среднее изменение степени апоптоза гепатоцитов составило +0,43% в группе сравнения и было достоверно выше, чем в основной группе, +0,08 (Mann–Whitney, $p = 0,01$; рис. 4).

Мы предположили, что при одинаковых заданных протоколом параметрах ишемии и реперфузии на результаты эксперимента может оказать влияние наиболее вариабельный и значимый фактор, т. е. степень жирового гепатоза (0–90%).

Действительно, в общей группе доноров степень жирового гепатоза не коррелировала с выраженностью некроза и апоптоза после ишемии и реперфузии (Спирмен, $\rho = -0,2$; $p = 0,2$), но в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30% и более степень жирового гепатоза сильно коррелировала с выраженностью некроза (Спирмен, $\rho = 0,6$; $p = 0,01$), подтверждая высокую значимость жирового гепатоза в развитии ишемически-реперфузионного повреждения и влиянии на результат эксперимента (рис. 5).

Поэтому мы решили изучить изменение степени некроза и апоптоза в подгруппе доноров с уровнем

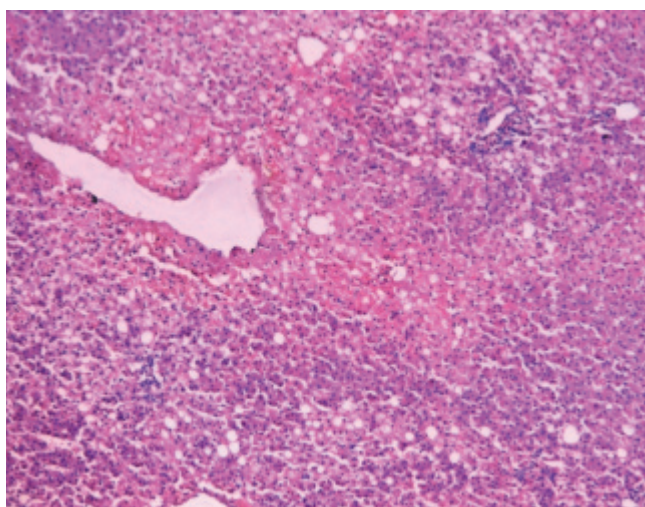


Рис. 1. Умеренно выраженное ИРП с некрозом до 30% гепатоцитов у донора группы сравнения после моделирования ишемии и реперфузии

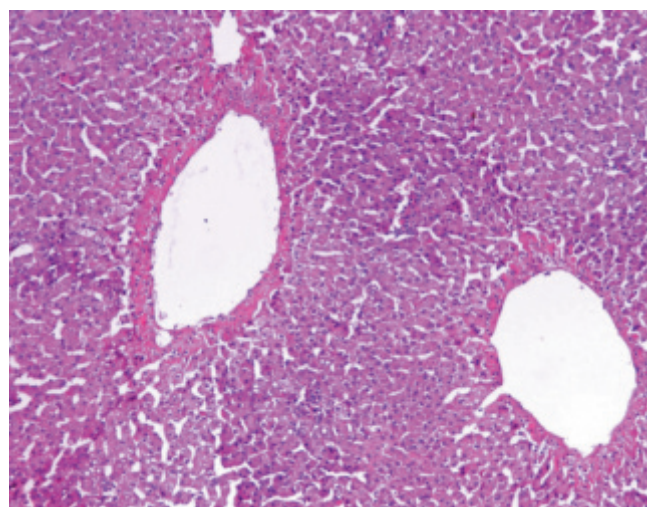


Рис. 2. Слабо выраженное ИРП с некрозом до 15% гепатоцитов у донора основной группы после моделирования ишемии и реперфузии

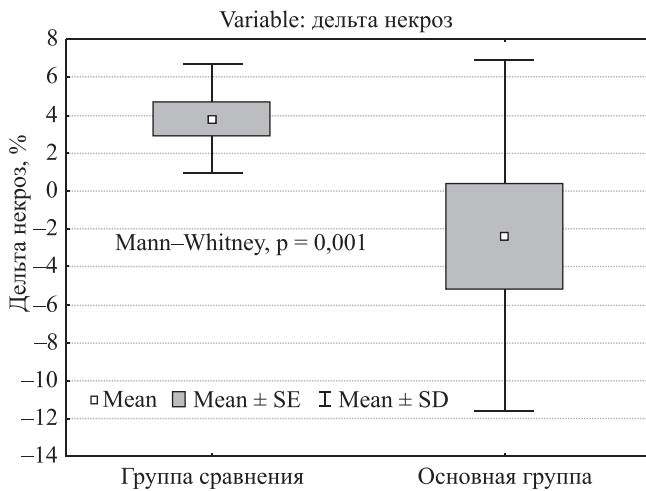


Рис. 3. Изменение степени некроза гепатоцитов после моделирования ишемии и реперфузии

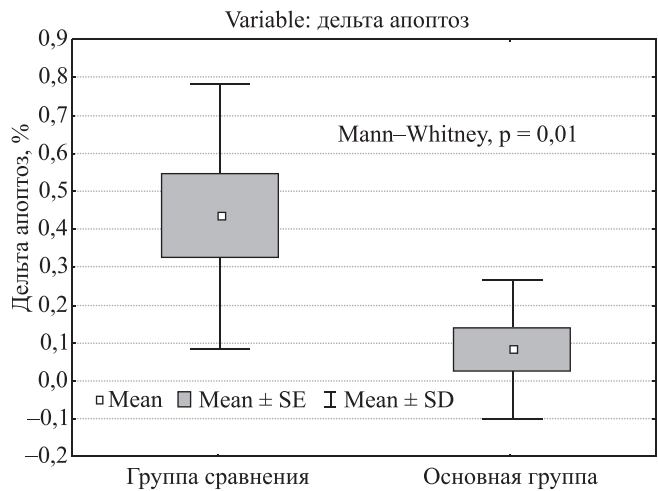


Рис. 4. Изменение степени апоптоза гепатоцитов после моделирования ишемии и реперфузии

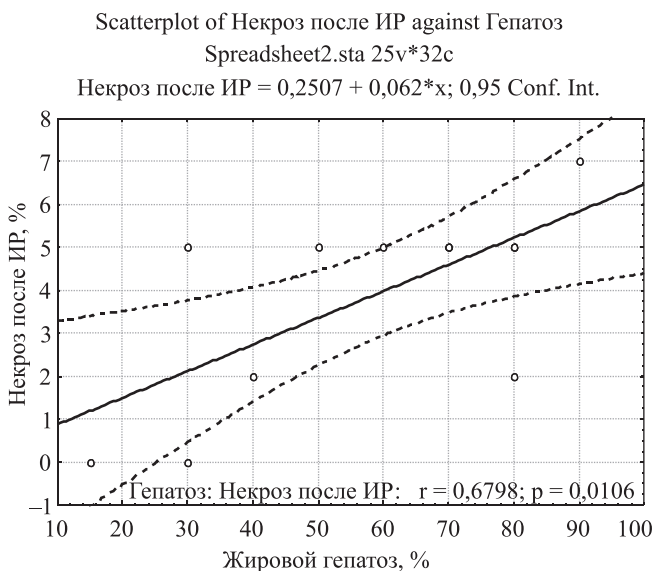


Рис. 5. Зависимость степени некроза гепатоцитов от жирового гепатоза в подгруппе доноров с уровнем стеатоза 30% и более после моделирования ишемии и реперфузии

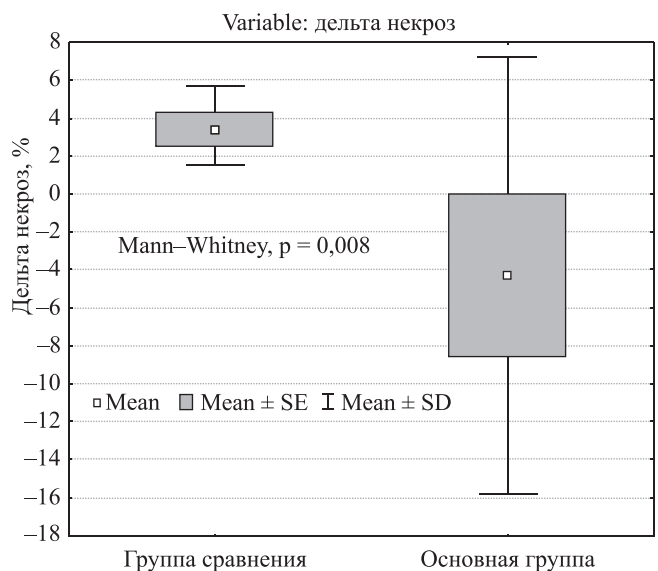


Рис. 6. Изменение степени некроза гепатоцитов после моделирования ишемии и реперфузии в подгруппе доноров с уровнем стеатоза 30% и более

жирового гепатоза 30% и более (наиболее клинически важный и часто встречаемый фактор маргинальности), которую составили 12 доноров (7 в основной группе и 5 в группе сравнения).

Так, после моделирования ишемии и реперфузии в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30% и более изменение степени некроза гепатоцитов было еще более значимым и составило +3,4% в группе сравнения, что было достоверно выше, чем в основной группе, -4,2% (Mann-Whitney, $p = 0,008$; рис. 6).

А среднее изменение степени апоптоза в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30% и более гепатоцитов составило +0,44% в группе сравнения и было достоверно выше, чем в основной группе, +0,07 (Mann-Whitney, $p = 0,02$).

По имеющимся у нас данным, это исследование является первым описанием применения фармакологического preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином умерших доноров с целью оценки их эффекта на ИРП в модели тепловой ишемии и реперфузии печени умершего донора с бьющимся сердцем.

В клинических исследованиях было показано, что свое протективное свойство севофлюран оказывает в разной дозе на разные органы [7]. Для печени эта концентрация должна быть не менее 0,8 минимальной альвеолярной концентрации [2]. При этом протективный эффект севофлюрана не линейный. Поэтому нет смысла увеличивать дозу более 1,0 минимальной альвеолярной концентрации. Тем более что большие дозы могут вызвать гемодинамически

значимый эффект, который может нивелировать положительные протективные свойства. В нашем экспериментальном исследовании севофлюран в указанных дозах не вызвал ни одного гемодинамически значимого эффекта.

Таким образом, морфологический анализ полученных биоптатов печени показал, что применение фармакологического preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином привело к достоверному снижению прироста степени некроза гепатоцитов – с +3,8% в группе сравнения до – 2,4% в основной группе (Mann–Whitney, $p = 0,001$) и степени апоптоза гепатоцитов – с +0,43% в группе сравнения до +0,08 в основной группе (Mann–Whitney, $p = 0,01$). А в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30% и более изменение разницы степени некроза гепатоцитов было еще более значимым и составило +3,4% в группе сравнения, что было достоверно выше, чем в основной группе, – 4,2% (Mann–Whitney, $p = 0,008$).

На основании полученных данных можно утверждать, что применение фармакологического preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином достоверно привело к уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению с группой сравнения, т. е. обладает протективным эффектом от ишемически-реперфузионного повреждения.

Более того, протективный эффект preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином более выражен в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30% и более, что является клинически значимым эффектом и предпосылкой к клиническому применению севофлюрана и ацетилцистеина у умершего донора для уменьшения ишемически-реперфузионного повреждения печеночного трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение фармакологического preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином достоверно привело к уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению с

группой сравнения, т. е. обладает протективным эффектом от ишемически-реперфузионного повреждения.

2. Более выраженный эффект preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30% и более является предпосылкой к клиническому применению севофлюрана и ацетилцистеина у умершего донора для уменьшения ишемически-реперфузионного повреждения печеночного трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abu-Amaral M., Gurusamy K., Hori S.* Systematic review of randomized controlled trials of pharmacological interventions to reduce ischaemia-reperfusion injury in elective liver resection with vascular occlusion // *HPB (Oxford)*. 2010. Vol. 12 (1). P. 4–14.
2. *Beck-Schimmer B., Breitenstein S., Urech S., De Conno E. et al.* A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 248. P. 909–918.
3. *Bussutil R., Klintmalm G.* Transplantation of the liver // Elsevier. 2005. P. 186.
4. *Kakizoe S., Yanaga K., Starzl T., Demetris J.* Evaluation of protocol before transplantation and reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: Considerations of preservation and early immunological injury // *Hepatology*. 1990. Vol. 11. P. 932–941.
5. *Kiuchi T., Oldhafer K., Schlitt H., Nashan B. et al.* Background and prognostic implications of perireperfusion tissue injuries in human liver transplants: A panel histochemical study // *Transplantation*. 1998. Vol. 66. P. 737–747.
6. *Koneru B., Fisher A., He Y., Klein K. et al.* Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy // *Liver Transplantation*. 2005. Vol. 11. P. 196–202.
7. *Miller R.* *Millers Anesthesia* // Elsevier. 2010. 617 p.
8. *Ohkohchi N.* Mechanisms of preservation and ischemic/reperfusion injury in liver transplantation // *Transplantation Proceedings*. 2002. Vol. 34 (7). P. 26–35.
9. *Okamoto S., Corso C., Leiderer R., Rascher W. et al.* Role of hypotension in brain-death associated impairment of liver microcirculation and viability // *Transplant Int.* 2000. Vol. 13. P. 428–435.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ СПИРОВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБЫ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Суджаева О.А., Островский Ю.П.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Цель исследования: оценить динамику физической работоспособности (ФРС) по данным спировелоэргометрической пробы в различные сроки после ортотопической трансплантации сердца (ОТС). **Методы и результаты.** У 28 пациентов в возрасте от 19 до 59 лет (в среднем $45,9 \pm 2,2$ года) динамика показателей ФРС оценивалась в срок от 14 до 36 месяцев (в среднем $20,8 \pm 1,6$ месяца) после ОТС. До операции у всех 28 пациентов имела место низкая толерантность к физической нагрузке (ТФН), а также низкое максимальное потребление кислорода (VO_{2max}). Через 6 и 12 месяцев после ОТС отмечался достоверный рост ТФН и VO_{2max} в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$), в более поздние сроки наметилась тенденция к снижению показателей ФРС в сравнении с выявленными через 6 и 12 месяцев после ОТС, у 3 (20%) из 15 обследованных появилась ишемия миокарда. **Заключение.** Выявленное снижение ФРС через 14–36 месяцев после ОТС может свидетельствовать о развитии васкулопатии или о прогрессировании исходно имевшегося атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, спировелоэргометрическая проба.

ASSESSMENT OF THE DYNAMIC OF PHYSICAL CAPABILITY IN PATIENTS AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION ACCORDING TO BICYCLE ERGOMETRY TEST IN DIFFERENT TERMS AFTER THE OPERATION

Sudzaeva O.A., Ostrovsky Y.P.

Republican Research and Practice Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

Aim. To evaluate dynamic of physical capability (PC) based on bicycle ergometry test data in different post-operation terms after orthotopic heart transplantation (OHT). **Methods and results.** In 28 patients aged from 19 to 59 (mean $45,9 \pm 2,2$) years the dynamics of PC values was assessed at 14–36 (mean $20,8 \pm 1,6$) months after OHT. Prior to surgery, all 28 patients had low exercise tolerance (ET) as well as low maximal oxygen consumption (VO_{2max}). A significant increase in ET and VO_{2max} was registered in 6 and 12 months after OHT compared to baseline ($p < 0,05$), a trend to increasing PC values was noted in 6 to 12 months after OHT compared to baseline, 3 (20%) of 15 patients examined showed myocardial ischemia. **Conclusion.** The PC decrease revealed in 14–36 months after OHT may be indicative of vasculopathy development or progressive underlying atherosclerotic process.

Key words: orthotopic heart transplantation, bicycle ergometry test.

Статья поступила в редакцию 20.11.12 г.

Контакты: Суджаева Ольга Александровна, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории кардиологической реабилитации.

Тел.: +375 17 207 36 71 (раб), +375 29 683 00 42 (моб.), **e-mail:** sujayeva@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

В 2012 г. вышли новые Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН), в которых трансплантации сердца (ТС) отводится одно из ключевых мест в лечении резистентной к медикаментозному лечению стадии заболевания [5]. Трансплантация сердца, выполненная у пациентов с терминальной стадией ХСН, способствует улучшению выживаемости, толерантности к физической нагрузке (ТФН), качества жизни и более высокому возврату к труду у данной категории пациентов в сравнении с консервативным лечением. По данным последнего Международного регистра по трансплантации сердца и легких около 90% пациентов в течение 5 лет после ТС не имеют каких-либо ограничений жизнедеятельности, 50% возвращается к труду [8]. Лимитируют эффективность ТС специфические осложнения позднего посттрансплантационного периода инфекции, гуморальное отторжение, артериальная гипертензия (АГ), хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания и васкулопатия коронарных артерий [8].

После ТС васкулопатия трансплантата вследствие денервации сердца прогрессирует скрыто, типичные симптомы стенокардии появляются редко. Манифестировать васкулопатия может «немым» инфарктом миокарда, внезапной смертью, появлением и/или ухудшением течения ХСН. Сроки и темпы развития васкулопатии трансплантата и других специфических осложнений, по данным разных авторов, различны.

Так, по данным Howard J.E., в течение первого года после ТС васкулопатия выявляется у 2–28% пациентов, достигая 40–70% в течение 5 лет после ТС [4]. По данным многоцентрового ангиографического мониторинга Cardiac Transplant Research Database, включающего данные 2609 пациентов, у которых ТС была проведена в период 1990–1995 гг., ангиографические доказательства поражения коронарных артерий выявлены у 42% в течение 5-летнего периода наблюдения. Гемодинамически значимые (>70%) стенозы одной или нескольких коронарных артерий выявлены лишь у 7% обследованных [1].

В этой связи представляется актуальным изучение данных неинвазивных методов исследования в выявлении наличия и динамики васкулопатии трансплантата в различные сроки после вмешательства. Спировелоэргометрическая проба (спироВЭП) позволяет оценить не только ТФН по максимально достигнутой мощности нагрузки, но и выявить коронарную недостаточность по появлению ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), а также оценить аэробные показатели физической

работоспособности (ФРС). Прямое измерение дыхательных газов во время возрастающей нагрузки позволяет сделать вывод об эффективности функционирования системы кровообращения, объективизировать оценку эффективности проведенного оперативного вмешательства и контролировать появление и прогрессирование осложнений, обуславливающих снижение ТФН.

Вышеизложенное определило **цель исследования**: оценить влияние ТС на показатели физической работоспособности у пациентов в различные сроки после ТС по данным спировелоэргометрической пробы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2009–2012 гг. в РНПЦ «Кардиология» проведено 75 операций ортотопической ТС, спироВЭП выполнена у 28 из них. Из 28 взятых в исследование пациентов 27 (96%) были мужского пола, 1 женщина. Возраст включенных в исследование составил от 19 до 59 лет (в среднем $45,9 \pm 2,2$ года). Ортотопическая ТС выполнена по поводу ХСН, развившейся вследствие ДКМП у 13 (46%) из 28 пациентов, ИКМП – у 13 (46%), еще по одному пациенту имели уремическую КМП и ХРБС до операции.

У каждого пациента оценка функционального состояния проводилась до ТС (I тест), через 3–6 месяцев после ТС (II тест), через 1 год (III тест), IV тест проводился в различные сроки ≥ 1 года после ТС (14–36 месяцев, в среднем $20,8 \pm 1,6$ месяца).

ТФН определялась по максимально достигнутой мощности нагрузки в условиях спироВЭП, которая проводилась в вертикальном положении с помощью аппаратно-програмного комплекса фирмы «Schiller AG» AT-104 ErgoSpiro. Тест проводился по непрерывной ступенчато-возрастающей методике, начиная с 25 Вт, с увеличением мощности нагрузки каждые 3 минуты на 25 Вт, вплоть до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм и/или подъема $\geq 1,5$ мм от исходного уровня, падения систолического артериального давления (САД) $\geq 10\%$ от достигнутого в процессе теста уровня, появления жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости, а также при достижении субъективно максимально переносимого уровня одышки.

При спироВЭП регистрировались содержание кислорода, углекислого газа и объем выдыхаемого воздуха. В комплексе с ЧСС из этих трех вариантов другие параметры рассчитывались и обрабатывались автоматически в режиме on-line [7]. Под максимальным потреблением кислорода (VO_{2max}) понимали потребление кислорода в момент прекращения теста по любым причинам.

В соответствии с организационной моделью оказания медицинской помощи населению Респуб-

лики Беларусь динамическое наблюдение пациентов с ХСН, нуждающихся в ТС, а также после операции осуществлялось в 4 этапа. I этап включал наблюдение пациентов с тяжелой ХСН, состоящих в «листе ожидания» ТС. II этап – ведение пациентов после ТС в стационаре, начиная с отделения реанимации, и далее в кардиохирургическом и/или кардиологическом отделении. При отсутствии специфических осложнений раннего посттрансплантационного периода, требующих хирургического вмешательства, длительность данного этапа составляла до 1 месяца. III этап проводился в специализированных стационарных отделениях реабилитации, длительность составляла индивидуально 18–30 дней. IV этап – наблюдение в поликлинике по месту жительства пациента – осуществлялся длительно.

Медикаментозное лечение до и после ТС осуществлялось в соответствии с принятыми в стране «Клиническими протоколами лечения» пациентов с ХСН и лиц после ТС. Физический аспект реабилитации после ТС включал дыхательную гимнастику (ДГ), лечебную гимнастику (ЛГ), лечебную физкультуру (ЛФК), физические тренировки (ФТ) малых мышечных групп, массаж, прогулки, ФТ дозированной ходьбой и ФТ на тренажерах.

На всех этапах как до, так и после ТС при клинической дестабилизации состояния (гипотония, потребность в инотропной поддержке и/или внутривенном введении мочегонных) ФТ не проводились, индивидуализированно назначались ДГ и ЛГ. Расширение режимов двигательной активности после операции проводилось с учетом осложнений послеоперационного периода.

Критерии плохой переносимости мероприятий физической реабилитации (ФР):

- 1) выраженная тахикардия, не адекватная мощности нагрузки;
- 2) возникновение приступа стенокардии во время ФН;
- 3) появление аритмий;
- 4) одышка;
- 5) неадекватная реакция артериального давления (АД): повышение систолического АД (САД) ≥ 40 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) ≥ 10 мм рт. ст.; падение САД ≥ 10 мм рт. ст.);
- 6) резкая слабость, дискомфорт, акроцианоз или побледнение кожных покровов во время или после нагрузки.

При появлении на любом из этапов критериев плохой переносимости нагрузки временно уменьшались ее объем и интенсивность, полного отказа от ФР избегали из-за возможного негативного воздействия отказа на психосоциальный статус пациентов и формирование патологических кардиофобических, ипохондрических реакций.

В основу программы ФТ положена индивидуальная ТФН, выявленная при спироВЭП, в частности, пороговая мощность нагрузки. Под пороговой мощностью понимали уровень нагрузки в точке достижения анаэробного порога, т. е. в момент, когда потребление кислорода и выделение углекислого газа становились равными. Если пороговая мощность при спироВЭП составляла ≤ 25 Вт, на II, III и IV этапах реабилитации назначались только ФТ малых мышечных групп. При уровне пороговой мощности ≥ 50 Вт назначались ФТ дозированной ходьбой или велотренировки. ФТ дозированной ходьбой осуществлялись при достижении IIIа режима двигательной активности после выполнения диагностического нагрузочного теста. При пороговой мощности нагрузки ≤ 50 Вт расстояние составляло 3 км в день за 3–4 приема; при мощности > 50 Вт – 5 км за 3–6 приемов. ФТ на велотренажерах проводились 3 раза в неделю и включали подготовительный и заключительный периоды длительностью 3 мин каждый при мощности нагрузки, составляющей 25% от пороговой, а также основной период ФТ. В начале увеличивали длительность основного периода от 20 минут при мощности 50% пороговой, с увеличением продолжительности каждой последующей тренировки на 3 минуты, вплоть до достижения 30 мин. Далее увеличивалась тренирующая мощность основного периода на 10 Вт, вплоть до достижения 100% пороговой.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке ТФН до ТС спироВЭП выполнена у 28 пациентов, данные о ФРС представлены в табл. 1.

До выполнения ТС (I тест) все включенные в исследование пациенты характеризовались низкой ТФН: максимально достигнутая мощность нагрузки составила в среднем по группе $68,8 \pm 3,1$ Вт или $37,1 \pm 1,6\%$ от фактически должной для данного возраста. Максимальное потребление кислорода в группе колебалось от 7,8 до 17 мл/кг/мин, составив в среднем по группе $12,1 \pm 0,5$ мл/кг/мин, т. е. также свидетельствовало о наличии умеренно-тяжелой/тяжелой ХСН (стадия «С» по Weber) [9]. Выявление $VO_{2\max} \leq 14$ мл/кг/мин, согласно Рекомендациям Международного сообщества по трансплантации сердца и легких (2006), свидетельствует о плохом прогнозе и является показанием для ТС [6].

После выполнения ТС у всех пациентов наблюдалось значительное улучшение функционального состояния системы кровообращения, выявляемое при обследовании через 6 месяцев после операции.

Таблица 1

Оценка физической работоспособности у пациентов до и после трансплантации сердца на этапах динамического наблюдения (M ± m)

Показатели	I тест n = 28	II тест n = 15	III тест n = 8	IV тест n = 14
ЧСС в покое, уд./мин	90,3 ± 3,0	83,0 ± 2,3*	80,8 ± 6,3**	81,1 ± 3,4*
САД в покое, мм рт. ст.	114,9 ± 2,5	121,0 ± 2,7*	130,0 ± 4,6**	131,1 ± 4,3*. **
ДАД в покое, мм рт. ст.	74,1 ± 1,8	78,7 ± 2,3*	88,8 ± 3,0** ^	85,0 ± 3,7*. **
Максимально достигнутая ЧСС, уд./мин	126,5 ± 4,1	107,1 ± 3,7*	111,4 ± 6,0**	104,7 ± 6,8*
% от должной максимально достигнутой ЧСС	74,5 ± 2,8	62,4 ± 2,8	63,6 ± 4,5*	60,3 ± 3,8*
Максимально достигнутое САД, мм рт. ст.	132,4 ± 3,5	155,7 ± 4,7*	190,0 ± 7,8***	168,6 ± 6,3*. **. °
Максимально достигнутое ДАД, мм рт. ст.	82,0 ± 2,3	87,0 ± 2,8*	96,3 ± 4,2*. **	92,1 ± 3,0*. **
Максимально достигнутая мощность нагрузки, Вт	68,8 ± 3,1	90,0 ± 10,0*	103,1 ± 5,7*. **	117,3 ± 8,8*. **
% от должной максимально достигнутой мощности	37,1 ± 1,6	49,1 ± 5,6*	51,5 ± 4,9**	60,8 ± 4,2*. **
Время теста, с	394,6 ± 24,1	502,0 ± 34,5*	632,5 ± 45,9	523,1 ± 43,5*
VO ₂ макс, мл/кг/мин	12,1 ± 0,5	15,7 ± 0,9*	17,9 ± 1,5*	16,4 ± 2,0*
% от должной VO ₂ макс	36,6 ± 1,6	47,9 ± 3,4*	53,6 ± 4,5*	51,6 ± 6,2*
Мощность достижения анаэробного порога, Вт	42,1 ± 3,2	63,3 ± 8,0*	75,0 ± 7,1*	90,4 ± 4,3*. **. °
VO ₂ в точке достижения анаэробного порога, мл/кг/мин	9,3 ± 0,3	11,9 ± 0,6*	13,6 ± 1,3*	11,0 ± 1,3*
VE/VCO ₂ slope	31,1 ± 1,2	27,1 ± 1,2*	26,8 ± 1,2*	25,78 ± 2,2*
RER исходно	0,97 ± 0,03	0,92 ± 0,03*	0,8 ± 0,03*. **	0,89 ± 0,03*
RER на пике нагрузки	1,18 ± 0,02	1,11 ± 0,02*	1,13 ± 0,04	1,14 ± 0,03
VD/VT исходно	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,19 ± 0,03*. **	0,37 ± 0,08*. **. °
VD/VT на пике нагрузки	0,17 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,13 ± 0,01*. **	0,15 ± 0,03

Примечания. * – p < 0,05, достоверность различия показателей при II тесте в сравнении с I тестом; ** – p < 0,05, достоверность различия показателей III теста в сравнении с I тестом; ^ – p < 0,05, достоверность различия показателей III теста в сравнении со II тестом; ° – p < 0,05, достоверность различия показателей IV теста в сравнении с III тестом.

Время выполнения спироВЭП составило 502,0 ± 34,5 с, что значительно больше, чем до операции – 394,6 ± 24,1 с (p < 0,05). Увеличение времени выполнения теста сопровождалось значительным ростом максимально достигнутой мощности нагрузки до 90,0 ± 10,0 Вт, что свидетельствует о наличии средней ТФН, и значительно выше, чем исходно – 68,8 ± 3,1 Вт (p < 0,05). Кроме того, максимально достигнутая мощность при II тесте составила 49,1 ± 5,6% от фактически должной для данного возраста, что также выше, чем исходно – 37,1 ± 1,6% (p < 0,05) и является более благоприятным в прогностическом плане.

Рост ТФН, достигнутый в результате ТС, осуществлялся за счет более экономичного функционирования центральной гемодинамики. Так, при II тесте выявлено достоверное уменьшение ЧСС в покое – от 90,3 ± 3,0 уд./мин при I тесте до 83,0 ± 2,3 уд./мин – при II (p < 0,05). Должный ударный объем (УО) в покое поддерживался за счет более высокого, чем при I тесте, уровня САД – 121,0 ± 2,7 мм рт. ст. (при I тесте – 114,9 ± 2,5 мм рт. ст., p < 0,05).

Увеличение ЧСС в покое является характерным признаком ХСН и независимым предиктором уве-

личения смертности, что доказано в исследованиях Framingham Heart Study [3] и NHANES I [2]. Снижение ЧСС способствует удлинению диастолы, вследствие чего увеличивается время перфузии кровеносных сосудов, а также снижаются метаболические затраты миокарда, улучшается миокардиальный ток крови. Поддержание необходимого ударного объема при меньших значениях ЧСС свидетельствует о большей экономичности и физиологичности функционирования системы кровообращения в покое, достигнутого через 6 месяцев после ТС.

Наряду с перестройкой центральной и внутрисердечной гемодинамики в покое при II тесте при спироВЭП выявлена перестройка гемодинамического обеспечения ФН: оно стало более эффективным. Так, достоверно более высокая, чем при I тесте, мощность ФН при II тесте достигалась при достоверно меньшем, чем при I тесте, значении максимально достигнутой ЧСС, но при достоверно большем уровне максимального достигнутых при нагрузке САД и ДАД (табл. 1, p < 0,05).

При II тесте выявлено также существенное улучшение аэробной ФРС. Максимальное потребление кислорода в среднем по группе возросло от 12,1 ±

0,5 мл/кг/мин при I тесте до $15,7 \pm 0,9$ мл/кг/мин – при II тесте ($p < 0,05$). Согласно классификации Weber максимальное потребление кислорода 16–20 мл/кг/мин свидетельствует о наличии легкой/умеренной степени ХСН (стадия «В» по Weber). Таким образом, в течение полугода после ТС, согласно функциональной классификации Weber, тяжесть ХСН уменьшилась на одну ступень.

Мощность, при которой достигался анаэробный порог при II тесте, составила $63,3 \pm 8,0$ Вт, что существенно выше, чем при I тесте (табл. 1, $p < 0,05$). Соответственно возросло и потребление кислорода в точке достижения анаэробного порога от $9,3 \pm 0,3$ мл/кг/мин при I тесте до $11,9 \pm 0,6$ мл/кг/мин – при обследовании через полгода после ТС ($p < 0,05$).

Улучшение показателей ФРС через полгода после ТС объясняются тем, что к этому времени нивелировались не только отрицательные последствия самого оперативного вмешательства (искусственного кровообращения, кровопотери и т. д.), но и системные изменения, обусловленные исходно имевшей место ХСН.

При обследовании через 1 год после ТС наблюдался дальнейший рост ТФН: максимально достигнутая мощность нагрузки при III тесте составила $103,1 \pm 5,7$ Вт, т. е. существенно выше, чем исходно – $68,8 \pm 3,1$ Вт ($p < 0,05$) и несколько больше, чем при II тесте – $90,0 \pm 10,0$ Вт ($p > 0,05$).

При обследовании через 1 год после операции наблюдалась дальнейшая перестройка гемодинамических параметров. В покое ЧСС в среднем по группе составила $80,8 \pm 6,3$ уд./мин, т. е. стала даже меньше, чем при II тесте – $83,0 \pm 2,3$ уд./мин ($p > 0,05$) и существенно меньше, чем исходно (табл. 1, $p < 0,05$). Уровень САД и ДАД в покое составил соответственно $130,0 \pm 4,6$ и $88,8 \pm 3,0$ мм рт. ст., т. е. стал выше, чем исходно (табл. 1, $p < 0,05$), и несколько выше, чем при II тесте (табл. 1, $p > 0,05$). Гемодинамические показатели, выявленные при III тесте в покое, с одной стороны, свидетельствуют об улучшении контрактильной способности миокарда в сравнении с дооперационным уровнем, так как донорское сердце способно поддерживать более высокий, чем сердце реципиента до ТС, уровень САД в покое. С другой стороны, средняя ЧСС в покое даже через 1 год после ТС свидетельствует о наличии тахикардии, хотя и менее выраженной, чем до ТС. В данном случае можно говорить, что через 1 год после ТС сохраняющаяся тахикардия может быть обусловлена денервацией сердца. Кроме того, средний уровень САД и ДАД в покое при IV тесте ТС – $130,0 \pm 4,6$ и $88,8 \pm 3,0$ мм рт. ст. соответственно может отражать развитие специфического осложнения посттрансплантационного периода – АГ. Об этом свидетельствует и уровень

САД – $190,0 \pm 7,8$ Вт, достигнутый при нагрузке $103,1 \pm 5,7$ Вт: данный прирост САД при такой мощности нагрузки чрезмерен и свидетельствует о гипертензивной реакции, характерной для АГ.

При III тесте продолжается рост аэробной ФРС в виде дальнейшего роста значения $VO_2\max$ до $17,9 \pm 1,5$ мл/кг/мин, которое существенно выше, чем при I тесте ($p < 0,05$), и несколько выше, чем при II тесте (табл. 1, $p > 0,05$). Довольно высокий уровень потребления кислорода при ФН, выявленный через 1 год после ТС, свидетельствует о наличии ХСН, не превышающей стадию «В» по классификации ХСН Weber – легкая/умеренная.

Выявленная при III тесте мощность достижения анаэробного порога составила $75,0 \pm 7,1$ Вт, т. е. более чем в 1,5 раза больше, чем исходно – $42,1 \pm 3,2$ Вт ($p < 0,05$). Анаэробный порог при III тесте достигался при больших значениях максимального потребления кислорода – $13,6 \pm 1,3$ мл/кг/мин, также существенно больше, чем исходно – $9,3 \pm 0,3$ мл/кг/мин ($p < 0,05$).

При обследовании в более поздние сроки (14–36 месяцев, в среднем $20,8 \pm 1,6$ месяца) переносимость ФН сохранялась на достаточно высоком уровне. Максимально достигнутая мощность нагрузки составила $117,3 \pm 8,8$ Вт, что существенно выше, чем исходно ($p < 0,05$), и несколько выше, чем при II и III тестах (табл. 1, $p > 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что при IV тесте время выполнения спироВЭП, составившее в среднем по группе $523,1 \pm 43,5$ с, хотя и большее, чем исходно – $394,6 \pm 24,1$ с ($p < 0,05$), стало меньше, чем при III тесте – $632,5 \pm 45,9$ с ($p < 0,05$).

Наиболее важным является то, что при IV тесте у 3 (20%) из 15 обследованных при максимальной нагрузке появились изменения ЭКГ ишемического характера в виде диагностически значимой депрессии сегмента ST, которая не выявлялась при II и III тестах. Все три пациента с ишемическими изменениями на ЭКГ при IV тесте до ТС имели ДКМП, и ишемии миокарда при спироВЭП до операции у них спровоцировано не было. Это может свидетельствовать о развитии у данных пациентов специфического осложнения посттрансплантационного периода – васкулопатии.

Показатели аэробной ФРС при IV тесте стали несколько хуже, чем при III тесте. Максимальное потребление кислорода составило $16,4 \pm 2,0$ мл/кг/мин, что хотя и превышало дооперационный уровень, но стало меньше, чем при обследовании через 1 год после ТС (табл. 1). Потребление кислорода в точке достижения аэробного порога при IV тесте – $11,0 \pm 1,3$ мл/кг/мин – также стало меньше, чем при III тесте – $13,6 \pm 1,3$ мл/кг/мин ($p > 0,05$), хотя и существенно выше, чем до операции – $9,3 \pm 0,3$ мл/кг/мин ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие ортотопической ТС, выполненной у пациентов с тяжелой ХСН и низкой ТФН, уже через полгода выявляется существенное улучшение функционального состояния системы кровообращения, проявляющееся в увеличении аэробной ФРС, росте ТФН, более экономичном и эффективном функционировании гемодинамических механизмов обеспечения физической нагрузки. Через 1 год после ТС, по данным спироВЭП, наблюдаются самые высокие показатели ФРС: продолжается гемодинамическая перестройка, растет ТФН, нет признаков развития васкулопатии трансплантата в виде ишемических изменений ЭКГ. В более поздние сроки достигнутые в результате ТС рост ТФН и VO_2 max становятся менее выраженными, чем через 1 год после операции, что, возможно, связано с развитием васкулопатии трансплантата у 20% включенных в настоящее исследование пациентов. Данный вопрос требует продолжения исследования. В течение 2012–2013 гг. планируется проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования и коронароангиографии у всех прооперированных пациентов, что позволит верифицировать причину появления ишемии миокарда при спироВЭП, выявить распространенность васкулопатии трансплантата и прогрессирования атеросклеротического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Costanzo M.R., Naftel D.C., Pritzker M.R. et al.* Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database // J. Heart Lung Transplant.* 1998. Vol. 17. P. 744.
2. *Gillum R., Makus D., Feldman J.* Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study // *Am. Heart J.* 1991. Vol. 121. P. 172.
3. *Gilman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R.* Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension The Framingham study // *Am. Heart J.* 1993. Vol. 125. P. 1148–1154.
4. *Howard J.E.* Prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy <http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-cardiac-allograft-vasculopathy>.
5. *McMurray J.V., Anker D.S., Auricchio A. et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal.* Vol. 33 (14). P. 1787–1847.
6. *Mehra M.R., Kobasigawa J., Starling R. et al.* Listing Criteria for Heart Transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2006. P. 1024–1042.
7. *Mezzani A., Agostoni P., Cohen-Solal A. et al.* Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation // *European J. of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2009. Vol. 16 (3). P. 249–267.
8. *Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report. 2012 October 2012. Vol. 31 (10). P. 1052–1064.
9. *Weber K.T.* Oxygen Utilization and Ventilation During Exercise In Patients With Chronic Cardiac Failure // *Circulation.* 1982. Vol. 65. P. 1213–1223.

ПРОФИЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Круглов Е.Е., Астахов П.В., Крстич М., Губарев К.К., Василенко И.А., Артемов Д.В.

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

Цель: исследовать профиль ИЛ-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки и факторы, которые влияют на концентрацию этого цитокина.

Методы и результаты. В исследование включено 28 реципиентов. Установлено, что у большинства больных после операции происходит выброс ИЛ-6, а отсутствие подобной реакции является плохим прогностическим признаком. Выраженность подъема концентрации и форма ее кривой в течение первых суток зависят от продолжительности консервации, тепловой ишемии, типа донора, а также различаются при отсроченной и первичной функции трансплантата.

Заключение. Дальнейшее исследование роли циркулирующих факторов при трансплантации почки, возможно, позволит улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, трансплантация почки, цитокины, интерлейкин-6.

INTERLEUKIN-6 PROFILE IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Kruglov E.E., Astakhov P.V., Krstic M., Gubarev K.K., Vasilenko I.A., Artemov D.V.

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

Aim. To study the profile of IL-6 in the early postoperative period after kidney transplantation and the factors that affect concentration of this cytokine.

Methods and results. 28 kidney recipients were included in the study. It has been found that in most patients after surgery IL-6 was released, and the absence of such a reaction was a poor prognostic sign. Rate of increasing of the concentration and form of its curve within the first postoperative day depended on the length of preservation, warm ischemia time, type of donor, and differed in recipients with normal and delayed initial graft function.

Conclusion. Further study of the role of circulating factors in kidney transplantation would improve patient outcomes.

Key words: ischemia, reperfusion, kidney transplantation, cytokines, interleukin-6.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в иммуносупрессивной терапии достигнуты большие успехи, что позволило выражено увеличить выживаемость трансплантатов (особенно в первые пять лет послеоперационного

периода). Однако в коррекции неиммунных нарушений прогресс клинической трансплантологии не столь значителен.

Несмотря на развитие методик селекции доноров и ведения предэксплантационного периода,

Статья поступила в редакцию 29.11.12 г.

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

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

фармакопротекции донорского органа и применение современных консервирующих растворов, более половины (50–70%, по данным разных авторов) трупных почечных аллотрансплантатов (ПАТ) проходят через стадию острого канальцевого некроза, клинически проявляющегося острой почечной недостаточностью трансплантата олигоанурической или, реже, полиурической формы. При этом степень выраженности канальцевого некроза напрямую зависит от тяжести и длительности ишемии [1].

Синдром ишемии/реперфузии представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, обусловленный как ишемическим повреждением трансплантата на этапах кондиционирования донора, тепловой и холодовой ишемии, так и поступлением в кровотоки реципиента накопленных в ПАТ продуктов нарушенного метаболизма [2, 11].

Ишемия почки сопровождается активацией множества транскрипционных факторов – NF- κ B, белка теплового шока (HSP), гипоксия-индуцируемого фактора (HIF). Транскрипционный ответ на острую ишемию приводит к выделению провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИНФ- γ . Цитокины играют важную роль как в местных, так и в системных процессах у донора и реципиента.

ИЛ-6 – гликопротеид с молекулярной массой 19–24 кДа, являющийся плейотропным цитокином, участвующим в регуляции иммунных реакций. ИЛ-6, основной индуктор острофазного ответа, продуцируется Т- и В-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами, мезангиоцитами и эпителиоцитами почечных канальцев. Этот цитокин обладает крайне разносторонним биологическим действием: стимулирует пролиферацию полипотентных кроветворных клеток-предшественников, дифференцировку и созревание Т- и В-лимфоцитов (фактор стимуляции В-клеток 2), вызывает агрегацию тромбоцитов, пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, опосредует синтез и выделение С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других белков острой фазы воспаления гепатоцитами, способствует экспрессии тканевого фактора, белка хемотаксиса моноцитов-1, молекул адгезии и других хемокинов (ICAM-1, VCAM-1, CXCL1, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CCL2 и др.), препятствует апоптозу нейтрофилов и др. [4]. ИЛ-6 принадлежит значительная роль в координации воспалительных процессов при остром почечном повреждении. При дефиците ИЛ-6 повышается устойчивость почек к повреждающему воздействию [12].

Ишемия и реперфузия ПАТ сопровождается выраженным цитокиновым ответом: значительное быстрое повышение концентрации ИЛ-6 отмечается уже в течение первых 30 минут после реперфузии

как в крови вены ПАТ, так и в моче. Концентрация ИЛ-8 также повышается, но не так выражено, как ИЛ-6 [6].

Продукция цитокинов в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП) может осуществляться не только тканями реципиента, но и ПАТ. Об этом свидетельствует также повышение транскрипторной активности и накопление мРНК медиаторов ИНФ- γ , TGF- β 1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 в клетках почечных клубочков и канальцев, полученных путем пункционной биопсии через 30 минут после реперфузии. Причем активность экспрессии генов указанных цитокинов зависит от тяжести ИРП: при аллотрансплантации трупных почек (АТП), полученных от доноров со смертью головного мозга, наблюдается более выраженное повышение транскрипционной активности, чем при прижизненной (родственной) донации. Также авторы отмечают, что тяжелое ИРП приводит к более выраженному повышению содержания мРНК цитокинов, чем острое отторжение [9]. Тяжелое ИРП сопровождается продукцией выраженного количества эндотелина-1, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), ФНО α и ИЛ-6 [8].

Значительная роль ИЛ-6 в ИРП косвенно подтверждается тем фактом, что блокирование ИЛ-6 путем введения моноклональных антител или создание искусственного дефицита ИЛ-6 способствует снижению тяжести ИРП почек в эксперименте на крысах. Это отражается в снижении концентрации мочевины в крови и степени нейтрофильной инфильтрации ткани почки, а также в уменьшении продукции ФНО α и ИЛ-1 β и экспрессии ICAM-1 и Р-селектина в ответ на острую ишемию [13]. Авторы отводят ключевую роль ИЛ-6 в развитии почечной дисфункции при ИРП. При этом повышение концентрации цитокинов (ФНО α и ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) при ИРП ПАТ коррелирует с концентрацией промежуточных пуриновых метаболитов – ксантина и гипоксантина, что свидетельствует о связи воспалительной реакции и энергетического состояния почечной ткани [7].

В связи с этим исследование профиля ИЛ-6 и факторов, влияющих на его концентрацию, у реципиентов ПАТ в раннем послеоперационном периоде представляется нам крайне перспективным, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: исследовать профиль ИЛ-6 и факторы, влияющие на его концентрацию, в раннем послеоперационном периоде у реципиентов ПАТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 28 пациентов, у которых мы исследовали динамику концентрации ИЛ-6 в ближайшем послеоперационном периоде. Были

выбраны следующие временные точки: T0 – до АТП – кровь получена на этапе предоперационного обследования реципиента (как правило, за 2–3 часа до операции); T1 – через 10–15 минут после начала перфузии ПАТ в системном кровотоке реципиента; T2 – через 4–6 часов после реперфузии; T3 – через 12–14 часов после реперфузии; T4 – через сутки после реперфузии. Изъятие крови для анализа проводилось самотеком из периферической вены на руке, свободной от артериовенозных фистул.

Основные данные доноров и реципиентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные параметры больных

Параметр	Показатель
Возраст реципиентов	41,57 ± 9,728
Возраст доноров	37,82 ± 8,886
Тип доноров (смерть головного мозга/ «асистолический донор»)	19/9
Характер изъятия органов (изолированно почки/ мультиорганное изъятие)	23/5
Среднее время холодовой ишемии, часы	13,79 ± 4,5
Среднее время тепловой ишемии, минуты	29,61 ± 7,593
Индекс совместимости	9,5 (8; 12,5)

Под первичной функцией понимали быстрое восстановление функции ПАТ и отсутствие необходимости в диализе в послеоперационном периоде.

Под отсроченной функцией понимали замедленное восстановление водо- и/или азотовыделительной функции ПАТ с необходимостью в проведении диализа в послеоперационном периоде.

Под первично нефункционирующим ПАТ понимали полное отсутствие функции ПАТ в послеоперационном периоде на протяжении двух месяцев.

При подсчете времени тепловой ишемии учитывали как первичную, так и вторичную тепловую ишемию.

В исследование включались стабильные пациенты с отсутствием клинически значимых инфекций, хирургических и урологических осложнений, кризов отторжения на протяжении 2 месяцев после АТП.

Под сутками восстановления диуреза понимали день после АТП, когда диурез превышал 1 литр.

Для определения концентрации ИЛ-6 применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа, производства ООО «ЦИТОКИН», Санкт-Петербург. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 340.

Мультиорганное изъятие проводилось по общепринятой методике. В случае остановки сердеч-

ной деятельности производилась канюляция аорты двухбаллонным катетером и холодовая перфузия *in situ*.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Проверка выборок на соответствие закону нормального распределения проводилась одновыборочным критерием Колмогорова–Смирнова. Переменные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее и стандартное отклонение, переменные, распределение которых отлично от нормального, а также переменные ординального типа представлены как медиана и интерквартильный размах. При анализе различий качественных признаков использовались критерий χ^2 , точный критерий Фишера и V-критерий Крамера. Для анализа связи между количественными или порядковыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмана.

При анализе нескольких связанных выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорными критериями Тьюки и Фишера. При проведении дисперсионного анализа однородность дисперсий оценивалась при помощи теста Левене, гипотеза о сферичности ковариационно-дисперсионной матрицы – с помощью тестов Мочли и Бокса. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий Манна–Уитни, более двух выборок – критерий Краскала–Уолиса. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было установлено, что больные имеют пик выброса ИЛ-6 на различных этапах. В зависимости от формы кривой концентрации ИЛ-6 можно выделить 4 группы. Имеется значимое влияние факторов «время» ($p < 0,001$) и «группа» ($p < 0,001$), а также взаимодействия факторов «время*группа» ($p < 0,001$), т. е. динамика ИЛ-6 статистически значимо различалась в группах (рис. 1а). Также мы отметили статистически значимую зависимость ($p = 0,024$) типа донора и характерного времени пика концентрации ИЛ-6 (рис. 1б).

Однако характер кривой концентрации ИЛ-6 у больных с различной функцией ПАТ имел свои особенности – мы отметили статистически значимые различия на этапе T2, т. е. через 4–6 часов после реперфузии – $p = 0,014$ (рис. 2).

Распределение больных по группам не имело статистически значимой связи с типом донора (доноры

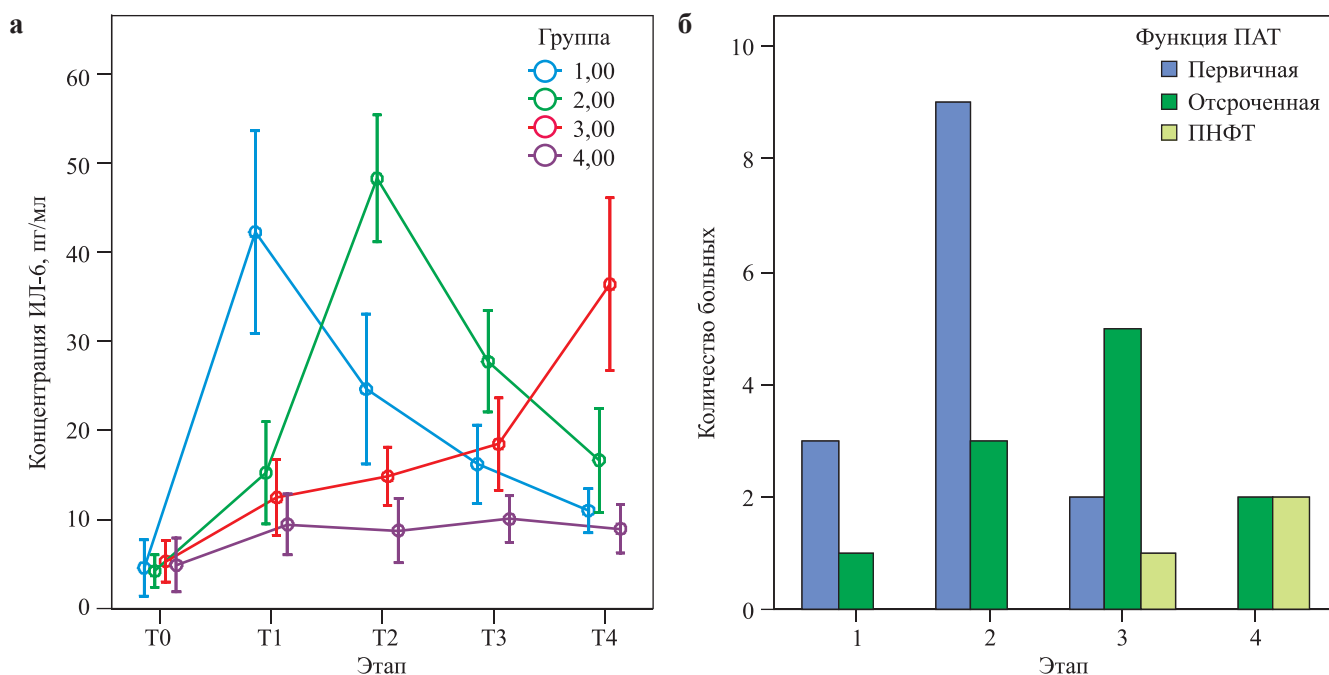


Рис. 1. Динамика концентрации ИЛ-6 у различных групп больных

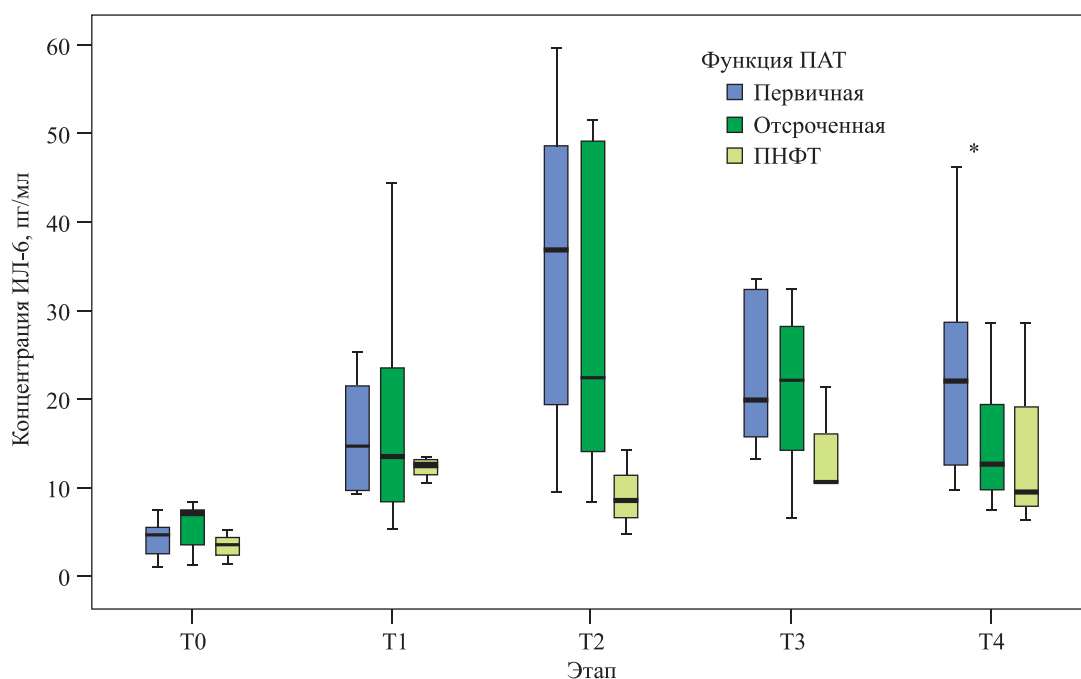


Рис. 2. Динамика концентрации ИЛ-6 в зависимости от функции ПАТ

со смертью головного мозга или доноры с остановкой сердечной деятельности) – $p = 0,367$ (рис. 3а). Медианы концентраций ИЛ-6 (рис. 3б) статистически значимо не различались ни на одном из этапов.

Зависимость профиля ИЛ-6 (группы) и функции ПАТ от продолжительности тепловой и холодовой ишемии представлена на рис. 4.

Зависимость функции ПАТ (рис. 5а) и характер профиля ИЛ-6 (рис. 5б) от продолжительности холодовой ишемии не достигла необходимого уровня статистической значимости: $p = 0,064$ и $p = 0,08$ соответ-

ственно. Зависимость функции ПАТ и формы кривой концентрации ИЛ-6 от продолжительности тепловой ишемии была статистически значимой: $p < 0,0001$.

Зависимость количества дней до восстановления диуреза (у больных с отсроченной функцией) от продолжительности холодовой и тепловой ишемии была статистически значима: $p = 0,043$ и $p = 0,022$ соответственно. Различия медиан количества дней до восстановления диуреза в группах не достигли необходимого уровня статистической значимости – $p = 0,093$ (рис. 6).

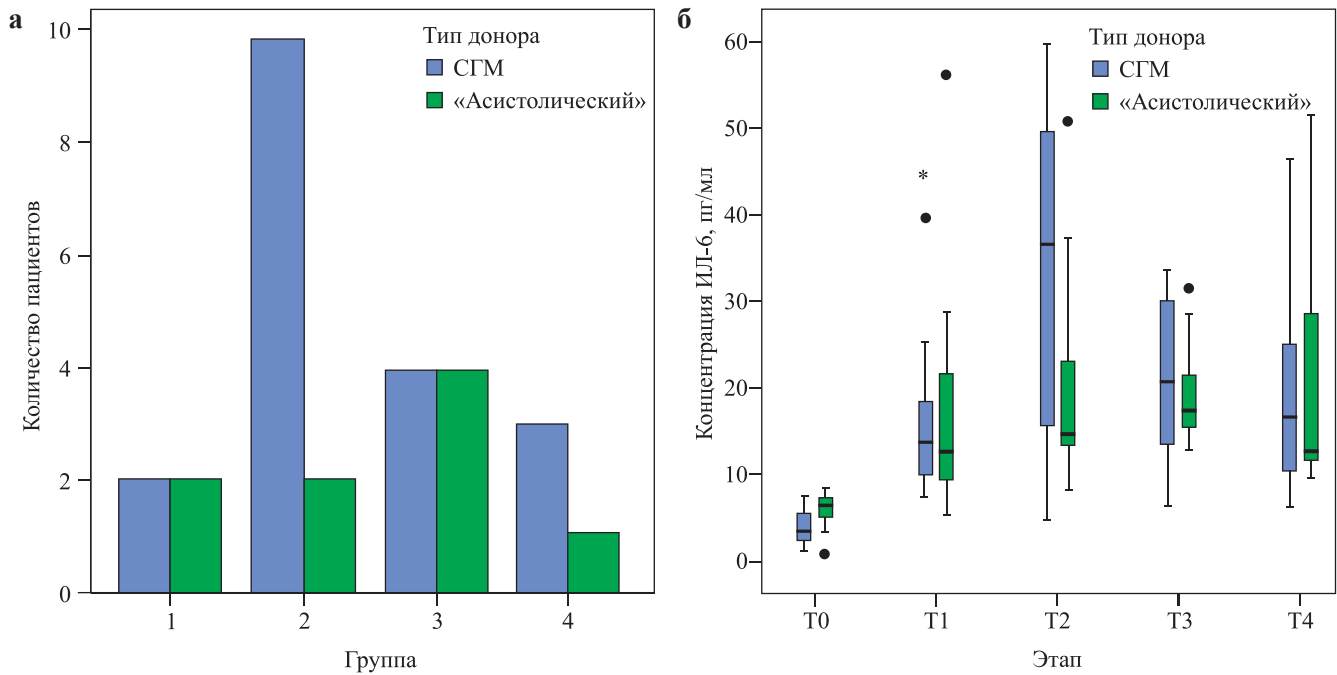


Рис. 3. Распределение больных по группам в зависимости от типа донора (СГМ – смерть головного мозга)

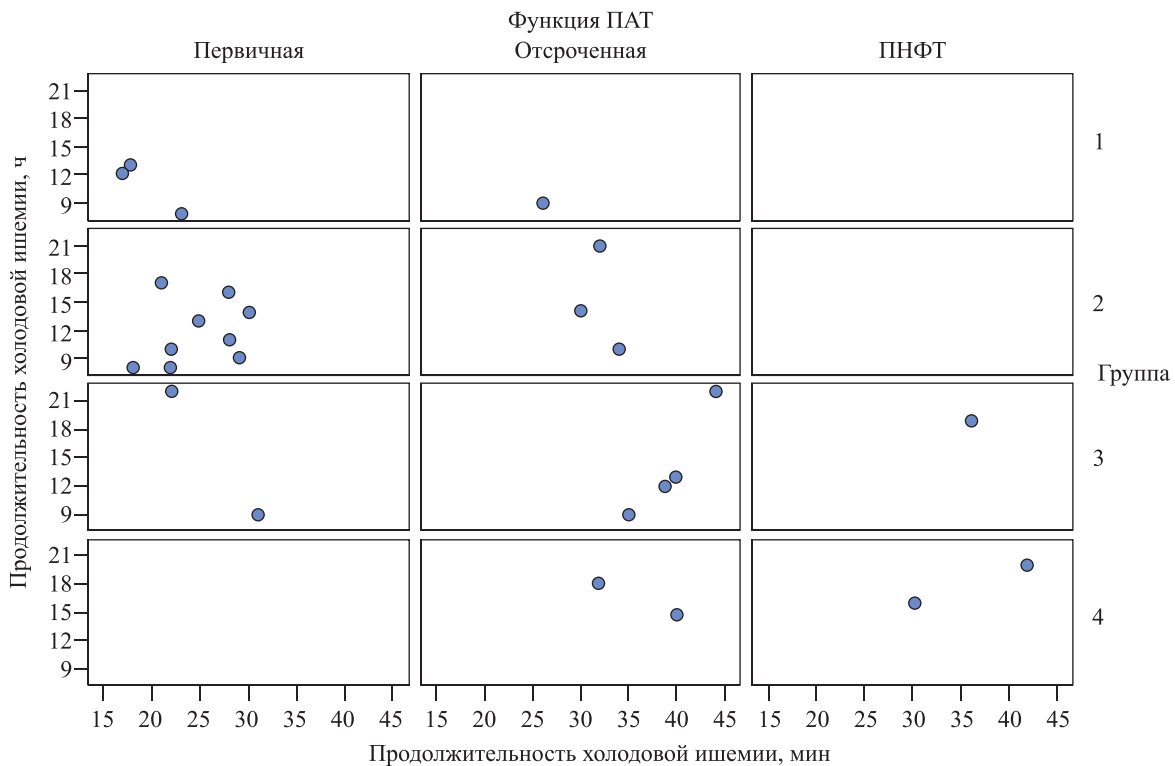


Рис. 4. Зависимость группы и функции ПАТ от продолжительности холодовой и тепловой ишемии

Мы не отметили статистически значимой связи функции ПАТ (рис. 7а) и группы от индекса совместимости: $p = 0,562$ и $p = 0,768$ соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что у большинства больных отмечено значительное повыше-

ние концентрации ИЛ-6 в крови, при том что исходно у всех больных отмечен нормальный уровень ИЛ-6 – менее 10 пг/мл и различий между группами не отмечено ($p = 0,792$). Мы выделили четыре группы больных в зависимости от формы кривой концентрации ИЛ-6 (рис. 1а).

У больных первой (4 пациента) группы был отмечен выраженный выброс ИЛ-6 через 10–15 ми-

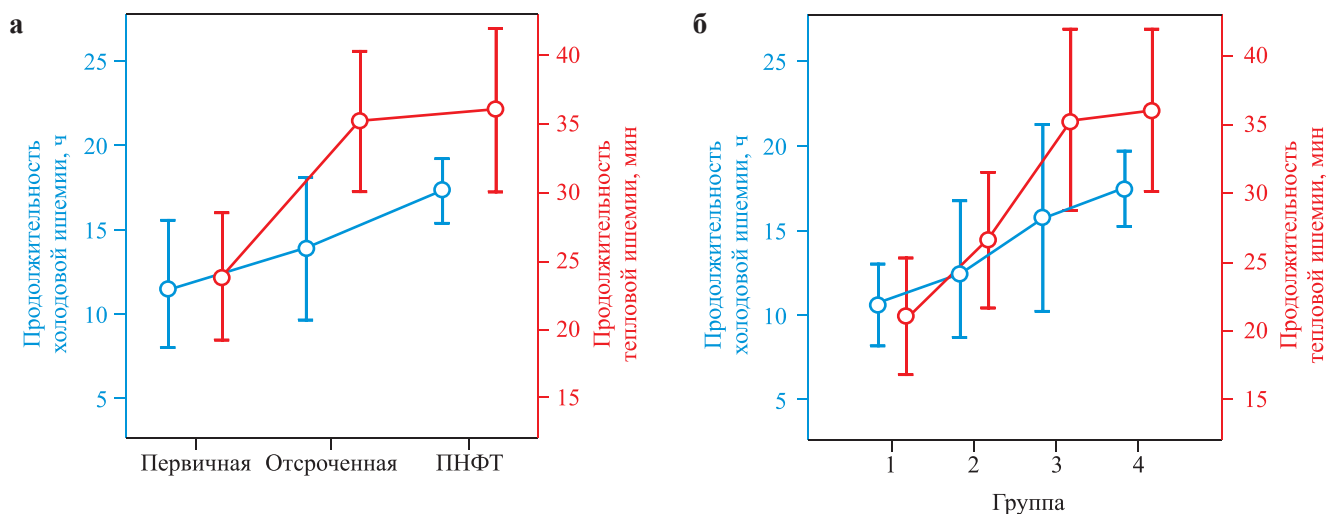


Рис. 5. Зависимость характера функции ПАТ (а) и времени пика выброса ИЛ-6 (б) от продолжительности ишемии

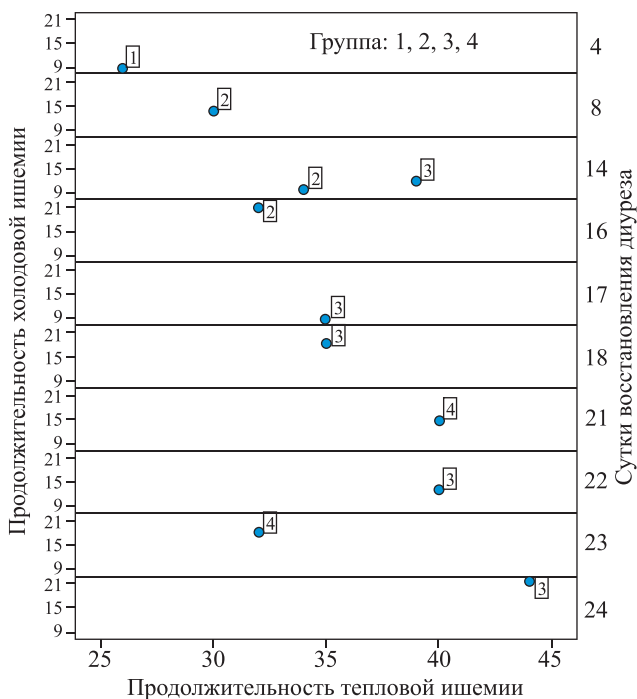


Рис. 6. Зависимость времени восстановления диуреза от продолжительности холодной и тепловой ишемии в группах больных с отсроченной функцией ПАТ

нут после реперфузии с последующей постепенной нормализацией к 24 часам. Общая динамика концентрации ИЛ-6 в этой группе была статистически значима ($p < 0,001$).

У больных второй группы (12 пациентов) отмечен небольшой, но статистически значимый подъем концентрации ИЛ-6 через 10–15 минут после реперфузии и выраженный выброс через 4–6 часов. Впоследствии отмечалась очевидная тенденция к снижению, однако через 24 часа концентрация ИЛ-6 оставалась выше 10 пг/мл. Общая динамика также была статистически значима ($p < 0,001$).

В третьей группе (8 пациентов) отмечено постепенное нарастание концентрации ИЛ-6 максимум через 24 часа после реперфузии. Общая динамика статистически значима ($p < 0,001$).

В четвертой группе отмечено небольшое увеличение концентрации ИЛ-6 после реперфузии. В дальнейшем концентрация ИЛ-6 оставалась практически стабильной. Мы не отметили статистически значимой общей динамики ($p = 0,268$), а также значимых различий на каком-либо из этапов.

Такое разделение больных в зависимости от формы кривой концентрации ИЛ-6, на наш взгляд, может свидетельствовать о различной степени повреждения ПАТ в результате комплексного действия различных факторов.

У 14 больных отмечена первичная функция ПАТ, у 11 – отсроченная. У 3 больных мы отметили полное отсутствие функции ПАТ на всем сроке послеоперационного периода. У одного больного (из этих трех) на доплерографии отмечено практически полное отсутствие кровотока в паренхиме с сохранением кровотока по магистральным сосудам ПАТ. У двух больных отмечено появление лимфоцелле на фоне резко ослабленного кровотока в корковом слое почки. Все эти больные были оперированы повторно – ревизия трансплантата. Интраоперационно установлена нежизнеспособность ПАТ, в связи с чем он был удален. 25 пациентов выписаны со стабильной удовлетворительной функцией ПАТ.

Большинство больных с немедленной функцией ПАТ относились к группе 1 – у них отмечен пик концентрации ИЛ-6 сразу после реперфузии, – а также к группе 2 – пик концентрации отмечен через 4–6 часов (рис. 16). У большинства больных с отсроченной функцией ПАТ мы отметили более поздний выброс ИЛ-6 – через 24 часа (группа 3). Отсутствие выраженного выброса ИЛ-6 в течение 24 часов (группа 4) мы наблюдали у больных

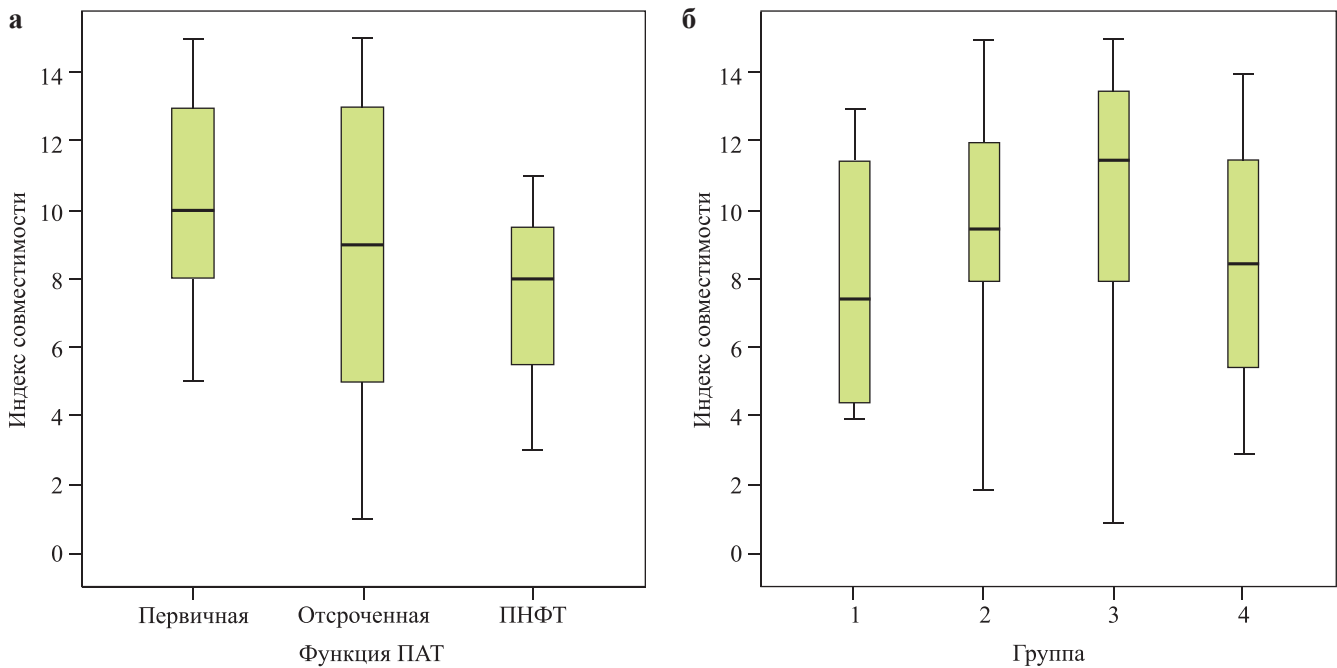


Рис. 7. Зависимость функции ПАТ (а) и характерного времени выброса ИЛ-6 от индекса совместимости

с тяжелым острым канальцевым некрозом, проявляющимся отсроченной функцией ПАТ, а также у больных с первично не функционирующим трансплантатом (ПНФТ).

В то же время из рис. 2 следует, что наибольшая концентрация ИЛ-6 в крови все же наблюдалась через 4–6 часов как у реципиентов с отсроченной, так и с первичной функцией ПАТ: медианы различались статистически значимо. Patel et al. также считают, что максимум концентрации ИЛ-6 в крови достигается через 4–8 часов после реперфузии. Помимо этого в ткани ПАТ обнаруживается значительное увеличение мРНК, что свидетельствует об активном синтезе в ответ на ИРП. У трансгенных крыс с отсутствием ИЛ-6 или после применения моноклонального антитела к ИЛ-6 авторы отметили меньшую степень макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации и повреждения тканей ПАТ [10]. Таким образом, ИЛ-6 усугубляет почечное повреждение при ишемии и реперфузии.

Мы проанализировали влияние различных факторов на характер кривой концентрации ИЛ-6 и функцию ПАТ.

Несмотря на то что зависимость характерного времени пика концентрации ИЛ-6 от типа донора (доноры с диагностированной смертью головного мозга и «асистолические» доноры) была статистически не значима, из рисунка 3 следует, что у большинства реципиентов, получивших почки от доноров со смертью головного мозга, отмечен выброс цитокинов через 4–6 часов после реперфузии (рис. 3а). Это также подтверждается рисунком 3б и согласуется с данными других авторов, которые

считают, что при АТП почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, происходит быстрое и массивное высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток ПАТ, таких как ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-16 и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1). При этом выброс цитокинов более выраженный, чем при АТП почек, полученных от живых родственных доноров или асистолических доноров. Таким образом, смерть головного мозга донора инициирует воспалительное состояние, сопровождающееся нейтрофильной и Т-лимфоцитарной инфильтрацией ПАТ массивным выбросом провоспалительных цитокинов при реперфузии. Эти наблюдения показывают, что доноры со смертью головного мозга требуют нового подхода к лечению, направленного на предотвращение этой воспалительной реакции [5]. Повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в крови реципиента является следствием изменений гомеостаза трупного донора и отражает состояние трансплантированного органа [3].

Большой интерес, на наш взгляд, представляет собой зависимость профиля ИЛ-6 и функции ПАТ от продолжительности тепловой и холодной ишемии (рис. 4).

Очевидно, что функция ПАТ ухудшается с увеличением времени консервации, а также тепловой ишемии: точки данных у больных с отсроченной функцией ПАТ смещены вверх и вправо по шкалам продолжительности ишемии по сравнению с пациентами с немедленной функцией. Тем не менее на характер функции ПАТ, вероятно, большее значение оказывает именно тепловая ишемия (рис. 5).

Зависимость как функции ПАТ (рис. 5а), так и характера профиля ИЛ-6 (т. е. группы, рис. 5б) от продолжительности холодовой ишемии, безусловно, присутствовала, однако не достигла необходимого уровня статистической значимости. В то же время увеличение продолжительности тепловой ишемии статистически значимо ухудшало функцию ПАТ, а также «сдвигало» пик выброса ИЛ-6 на более позднее время.

Согласно графику 5б, с увеличением продолжительности тепловой ишемии наблюдалось более позднее время пика выброса ИЛ-6. Применяемая нами методика изъятия органов использованием двухбаллонного катетера позволяет минимизировать первичную тепловую ишемию, что подтверждается отсутствием связи группы и типа донора, а также различий в продолжительности тепловой ($p = 0,66$) и холодовой ($p = 0,657$) ишемии у «асистолических» доноров и доноров со смертью головного мозга. Таким образом, основная ишемическая травма была получена в результате вторичной тепловой ишемии, и как правило, была связана с анатомическими особенностями донорского органа (короткие сосуды почки, множественные сосуды и др.) или реципиента (тучность реципиента, повторный характер вмешательства на подвздошных сосудах и др.).

Изменение характерного времени наибольшего выброса ИЛ-6, вероятно, в большей мере связано не столько с характером функции ПАТ, сколько непосредственно со степенью травмы вследствие холодовой и тепловой ишемии, это косвенно подтверждается рис. 4 и 6. Чем менее выражена ишемическая травма, тем более ранний выброс ИЛ-6 можно ожидать. В то же время тот факт, что в первой группе есть реципиенты как с первичной функцией, так и с отсроченной, при сравнимых сроках ишемии, свидетельствует о том, что кроме продолжительности ишемии на характер кривой концентрации ИЛ-6 оказывают влияние и другие факторы. Различия в продолжительности олигоанурического периода у пациентов разных групп, очевидно, присутствуют. Однако они не достигли необходимого уровня статистической значимости из-за недостаточного количества наблюдений.

Как мы указывали ранее, в исследование включены пациенты без признаков острого отторжения. Как продемонстрировано в рис. 7, в этих условиях значение индекса совместимости не оказывает значимого влияния на группу или функцию ПАТ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы можем заключить, что исходный уровень ИЛ-6 у больных перед АТП близок к норме. В ближайшем послеоперационном периоде у реципиентов отмечается значительное повыше-

ние концентрации ИЛ-6, причем время пика выброса ИЛ-6 зависит от действия множества факторов: продолжительности тепловой и холодовой ишемии, источника получения органа, характера начальной функции ПАТ. Увеличение продолжительности тепловой и холодовой ишемии способствует более позднему выбросу ИЛ-6. Наибольшим повреждающим воздействием на начальную функцию ПАТ и характер кривой концентрации ИЛ-6 обладает тепловая ишемия. При трансплантации почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, можно ожидать выброса ИЛ-6 в течение первых 4–6 часов после реперфузии. Это время является наиболее перспективным при необходимости лекарственной или экстракорпоральной блокады действия ИЛ-6. В то же время у больных с тяжелой ишемической травмой можно ожидать отсроченного (до 12–24 часов) значительного выделения ИЛ-6. Таким образом, форма кривой концентрации ИЛ-6 может обладать прогностической ценностью.

Исследование профиля и роли цитокинов в послеоперационном периоде у реципиентов ПАТ может определить новые цели для специфической терапии, что, возможно, позволит улучшить результаты АТП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Траплин А.В., Никоненко Т.Н., Никоненко А.С. Исходное состояние донорской почки и риск развития отсроченной и замедленной функции почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. Т. 10 (3). С. 13–18.
2. Boros P.J., Bromberg S. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6 (4). P. 652–658.
3. Caban A., Budziński G., Oczkiewicz G. et al. Factors determining changes in concentrations of pro-inflammatory markers in blood serum in the initial period after kidney transplantation from dead donor // Ann Transplant. 2009. Vol. 14 (4). P. 10–13.
4. Camporeale A., Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? // Front Biosci. 2012. Vol. 17. P. 2306–2326.
5. de Vries D.K., Lindeman J.H., Ringers J. et al. Donor brain death predisposes human kidney grafts to a proinflammatory reaction after transplantation // Am. J. Transplant. 2011. Vol. 11 (5). P. 1064–1070.
6. de Vries D.K., Lindeman J.H., Tsikas D. et al. Early renal ischemia-reperfusion injury in humans is dominated by IL-6 release from the allograft // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9 (7). P. 1574–1584.
7. Domanski L., Pawlik A., Safranow K. et al. Purine and cytokine concentrations in the renal vein of the allograft during reperfusion // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39 (5). P. 1319–1322.
8. Hosgood S.A., Hunter J.P., Nicholson M.L. Early urinary biomarkers of warm and cold ischemic injury in an ex-

- perimentalkidney model // J. Surg. Res. 2012. Vol. 174 (2). P. 85–90.
9. *Kaminska D., Tyran B., Mazanowska O. et al.* Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis // *Transplantation*. 2007. Vol. 84 (9). P. 1118–1124.
 10. *Kielar M.L., John R., Bennett M. et al.* Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (11). P. 3315–3325.
 11. *Kosieradzki M., Rowiński W.* Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40 (10). P. 3279–3288.
 12. *Nechemia-Arbely Y., Barkan D., Pizov G. et al.* IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 19 (6). P. 1106–1115.
 13. *Patel N.S., Chatterjee P.K., Di Paola R. et al.* Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 312 (3). P. 1170–1178.

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ И РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОМАНОВ

Саид Т.Ф., Акопов Г.А., Тарабарко Н.Н., Семеновский М.Л.

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

Цель исследования: анализ результатов хирургического лечения инфекционного эндокардита у пациентов, страдающих инъекционной наркоманией. **Методы и результаты.** В исследуемую группу включено 53 пациента: 36 мужчин и 17 женщин, средний возраст которых составил $28,7 \pm 7$ лет. Всего было выполнено 60 операций. Изолированное протезирование трикуспидального клапана было выполнено у 41 пациента, пластика трикуспидального клапана – у 7, у 7 – репротезирование трикуспидального клапана, у 2 – митрально-трикуспидальное протезирование, у 2 – аортально-трикуспидальное протезирование и в 1 случае – трехклапанное протезирование. Госпитальная летальность составила 1,7%. **Заключение.** Используемые принципы хирургического лечения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов позволяют получить низкую летальность и небольшой процент осложнений в послеоперационном периоде у этой тяжелой группы больных.

Ключевые слова: наркомания, инфекционный эндокардит, хирургическое лечение.

SURGICAL TREATMENT OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS ASSOCIATED WITH INTRAVENOUS DRUG ABUSE

Said T.F., Akopov G.A., Tarabarko N.N., Semenovskiy M.L.

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

Aim. The study was aimed to analyze the results of surgical treatment of infectious endocarditis associated with intravenous drug abuse. **Methods and results.** The study included 53 patients, 36 male and 17 female, $28,7 \pm 7$ years old. 60 operations were performed: 41 patients underwent tricuspid valve replacement, 7 pts – tricuspid valve repair, 7 pts – tricuspid valve rereplacement, 2 pts – mitral and tricuspidal valves replacement, 2 pts – aortic and tricuspid valves replacement, 1 patient – trivalve replacement. Hospital mortality was 1,7%. **Conclusion.** The used principles of surgical treatment of infectious endocarditis in drug abuse patients allow to reach a low mortality and complications rates in the postoperative period in this heavy group of patients.

Key words: drug abuse, infectious endocarditis, surgical treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно ежегодному докладу Международного комитета по контролю за наркотиками (МККН) при ООН, опубликованному 2 марта 2009 г., в России официально зарегистрировано 500 тысяч потребителей запрещенных веществ, однако, по данным МККН, общее количество лиц, злоупотре-

бляющих наркотиками в России, «может достигать 6 миллионов человек». При этом 2 млн российских наркоманов – молодые люди в возрасте до 24 лет, а 1 млн российских граждан употребляют наркотики-опиаты, в основном героин [1]. По данным некоторых авторов, заболеваемость наркоманов эндокардитом составляет 2–5% в год, что в несколько раз

Статья поступила в редакцию 27.12.12 г.

Контакты: Саид Темур Фаридович, хирург кардиохирургического отделения № 1.

Тел. 8 915 032 17 32, e-mail: temurvolga@rambler.ru

превышает этот же показатель у больных, имеющих такие предрасполагающие факторы, как ревматизм или искусственный клапан [8]. До 10% летальных случаев среди внутривенных наркоманов связано именно с септическим эндокардитом [13]. Хирургическое лечение значительно повысило выживаемость этих пациентов [14]. Кроме этого, раннее хирургическое вмешательство у данных пациентов определяет значительно лучшие отдаленные результаты [6, 7, 14, 15]. Однако часто внутривенные наркоманы с инфекционным эндокардитом не получают должной помощи. Отказ в хирургическом вмешательстве, как правило, мотивируется исходным крайне тяжелым состоянием больного, неудовлетворительными результатами и самим фактом злоупотребления наркотическими средствами.

Целью работы является анализ и обобщение нашего опыта хирургического лечения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу были включены пациенты с подтвержденной инъекционной наркоманией в анамнезе и инфекционным эндокардитом одноклапанной и многоклапанной локализации, получавшие хирургическое лечение в отделении реконструктивной хирургии приобретенных пороков сердца ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова за период с 1996-го по 2012 г. Всего за этот период наблюдалось 53 пациента. У 7 больных были выполнены повторные операции в связи с рецидивом эндокардита. Общее количество операций за период наблюдения составило 60. Возраст пациентов колебался от 19 до 42 лет. Средний возраст составлял $28,7 \pm 7$ лет. Среди пациентов было 36 (65%) мужчин и 17 (35%) женщин.

В обеих группах инфекционный эндокардит был диагностирован в соответствии с модифицированными Duke-критериями диагностики [11]. С целью объективной оценки тяжести интоксикационного синдрома нами был использован лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Мы использовали следующую интерпретацию результатов ЛИИ: 0,3–1,5 – нормальное значение; 1,6–3 – низкий уровень интоксикации; 3,1–4 – интоксикация средней степени тяжести; больше 4,1 (до 9) – тяжелая эндогенная интоксикация с выраженным бактериальным компонентом.

Изолированное поражение трикуспидального клапана было у 48 пациентов, поражение аортального и трикуспидального клапанов – у 2, митрального и трикуспидального клапанов – в 2 случаях, у 1 больного – трехклапанное поражение, у 1 – тромбэндокардит протеза МК, у 6 больных был диагности-

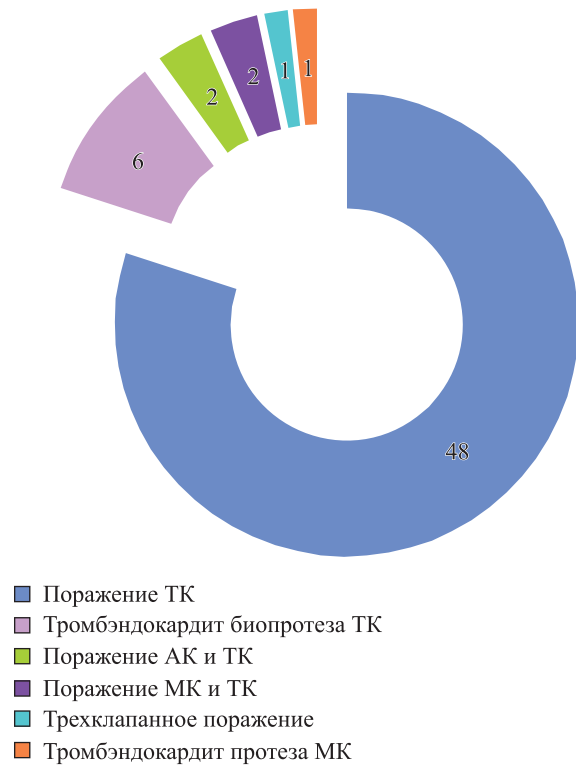


Рис. 1. Поражение клапанов у наркозависимых пациентов

рован тромбэндокардит трикуспидального протеза. Распределение больных представлено на рис. 1.

У всех пациентов, в том числе с поражением левых отделов сердца, был диагностирован первичный инфекционный эндокардит. Лишь 15 пациентов из 58 поступили со средней активностью болезни, в остальных случаях течение эндокардита имело высокую активность. Средний ЛИИ в этой группе составил $5,17 \pm 1,12$, что говорит о преимущественно тяжелом интоксикационном синдроме у этих больных. Основным осложнением эндокардита у наблюдаемых нами пациентов являлась двусторонняя полисегментарная пневмония. Она встречалась у 40 больных, всегда носила тяжелый характер. У трех пациентов пневмония осложнилась абсцессами легких. У двух пациентов с аортально-трикуспидальным эндокардитом были диагностированы абсцессы селезенки, что потребовало выполнения спленэктомии. Также на основании данных анамнеза нами было проанализировано среднее время, прошедшее между появлением первых симптомов эндокардита (лихорадка неясного генеза, пневмонии) и временем поступления в наше отделение. Этот показатель колебался от 2 месяцев и достигал 6 месяцев, в среднем он составил $3,5 \pm 1,3$ мес. Особое внимание мы уделяли бактериологическим посевам крови и операционного материала с целью выявления возбудителей ИЭ. Среди выделенных возбудителей преобладали *Staph. aureus* и *Strept. epidermidis* (рис. 2).



Рис. 2. Выделенные возбудители у пациентов основной группы

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для удобства рассмотрения результатов все оперированные пациенты были разделены нами на три основные группы: пациенты с изолированным поражением трикуспидального клапана, пациенты с поражением трикуспидального клапана и клапанов левых отделов сердца (аортального, митрального) и пациенты, оперированные повторно.

Если у пациентов с левосторонней локализацией инфекционного процесса и дисфункцией ранее имплантированных протезов показания к оперативному вмешательству не вызывали сомнений, то при изолированном поражении трикуспидального клапана, когда состояние больных было крайне тяжелым, вследствие выраженного интоксикационного синдрома, осложненного двусторонней пневмонией, необходимо было максимально обоснованное принятие решения об операции. У таких пациентов мы придерживались следующих показаний к оперативному вмешательству: неэффективность антибактериальной терапии, крупные подвижные вегетации на трикуспидальном клапане, повторные эмболии в сосуды малого круга кровообращения (рецидивирующая двусторонняя полисегментарная пневмония), тяжелая сердечная недостаточность, резистентная к консервативной терапии.

Основными особенностями выполненных нами хирургических вмешательств при изолированном поражении трикуспидального клапана были: правосторонняя переднебоковая торакотомия как оперативный доступ (использовалась у 32 пациентов), операция в условиях нормотермической (34–36 °C)

перфузии и сокращающегося сердца, что позволяло нам осуществлять ЭКГ-контроль ритма в течение всей операции и предотвращать развитие АВ-блокад во время прошивания фиброзного кольца трикуспидального клапана, предпочтительное использование биологических протезов. У 7 пациентов нами была выполнена пластика трехстворчатого клапана с вегетэктомией. При этом мы соблюдали следующие принципы: хирургическая санация всей области, пораженной инфекционным процессом, или, если инфекционный процесс ограничивался створками клапана, вегетэктомия в сочетании с обработкой раствором йода пораженной области; использование перикарда (ауто- или ксено-); использование монофиламентного шовного материала при протезировании хорд. Хирургическая техника при пластике клапана включала в себя: удаление вегетаций, иссечение краев перфораций на створках, закрытие дефектов заплатками из перикарда и аннулопластика: шовная (по Бойду, Де Вега) либо опорным кольцом. После завершения ИК с целью контроля эффективности операции в обязательном порядке нами использовалась ЧПЭхоКГ.

У 6 пациентов в связи с рецидивом эндокардита нами было выполнено репротезирование ТК. Во всех случаях в качестве оперативного доступа мы использовали переднебоковую правостороннюю торакотомию, операции выполнялись на «работающем» сердце, что позволило нам значительно снизить травматичность повторных вмешательств.

На госпитальном этапе показатель летальности в основной группе составил 1,7%. Погиб один пациент на 1-е сутки после аортально-трикуспидального протезирования. Причиной смерти у данного пациента был септический шок в первые часы после оперативного вмешательства, выполненного по экстренным показаниям. В группе повторных больных и в группе пациентов с изолированным поражением трикуспидального клапана летальных исходов на госпитальном этапе не было.

Среди 59 пациентов неосложненный послеоперационный период был у 50 человек, что составило 86% (рис. 3).

Таким образом, частота нелетальных осложнений в послеоперационном периоде была невелика. Несмотря на большое количество вмешательств на трикуспидальном клапане (47 изолированных, 6 повторных и 5 в сочетании с клапанами левых отделов сердца), полные поперечные предсердно-желудочковые блокады развились у 2 пациентов (3,4%). У одного больного ее возникновение было связано с наличием абсцесса в области септальной створки и необходимостью иссечения этой зоны, а во втором случае причиной послужило иссечение биопротеза при его тромбэндокардите и значительной травматичности операции. Обо-

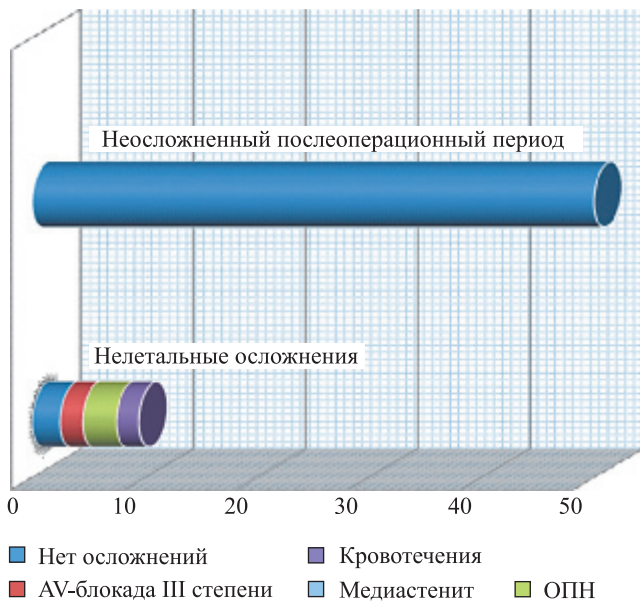


Рис. 3. Течение послеоперационного периода у наркозависимых пациентов

им пациентам была произведена имплантация постоянного ЭКС. Острая почечная недостаточность была зафиксирована у троих пациентов и развилась в первые 12 часов послеоперационного периода. Следует отметить, что во всех случаях изначально отмечалось повышение уровня креатинина до 200 мкмоль/л, что является фактором риска развития ОПН в раннем послеоперационном периоде. Данное осложнение потребовало использования методов заместительной почечной терапии – веновенозной гемофильтрации и гемодиализации. Основными показаниями для этого служили: олигоанурия, уровень креатинина выше 400 мкмоль/л, электролитные расстройства (гиперкалиемия, гипернатриемия). В двух случаях функция почек восстановилась полностью в течение 14–20 дней после операции, пациенты были выписаны с нормальными показателями креатинина и мочевины. В одном случае ОПН перешла в ХПН 2-й стадии. Хотелось бы обратить особое внимание, что количество коагулопатий в дооперационном периоде среди наших пациентов было велико – у 9 человек отмечалась тромбоцитопения с низкой агрегацией тромбоцитов, у 12 при поступлении в стационар отмечалось снижение синтетической функции печени и показатели ПТИ составляли 55–60%. Несмотря на это, только двум больным (3,4%) в первые сутки послеоперационного периода была выполнена реторакотомия по поводу кровотечения. В обоих случаях источник кровотечения выявлен не был – оно носило диффузный характер из мягких тканей. У одного пациента на 10-е сутки послеоперационного периода был диагностирован вялотекущий передний медиастенит. Была выполнена санационная рестернотомия, остеосинтез грудины.

Отдельно хотелось бы остановиться на течении такого типичного осложнения ИЭ трикуспидального клапана, как двусторонняя полисегментарная пневмония. В нашем наблюдении пациентов с данной патологией было подавляющее большинство. Практически во всех случаях она носила тяжелый характер с обширным поражением и склонностью к абсцедированию, приводя к развитию дыхательной недостаточности (рис. 4).

Как было сказано выше, данную клиническую ситуацию мы рассматривали как одно из основных показаний к безотлагательному оперативному вмешательству. По мере накопления опыта лечения таких пациентов мы пришли к выводу, что после санации правых отделов сердца пневмонические очаги имеют тенденцию к очень быстрой инволюции, что подтверждается клиническими данными и данными рентгенологического исследования. Данный феномен мы объясняем тем, что, во-первых, операция позволяет санировать эмбологенный очаг в сердце, во-вторых, таким образом разрывается патофизиологический круг, поддерживающий воспалительный процесс в легочной ткани, – чего невозможно добиться без хирургического вмешательства. Кроме этого, после интубации трахеи имеется возможность санации трахео-бронхиального дерева (по показаниям), что тоже способствует более быстрому разрешению пневмонии, а подобранные режимы интраоперационной ИВЛ позволяют ликвидировать имеющиеся ателектазы и справиться с имеющейся дыхательной недостаточностью.

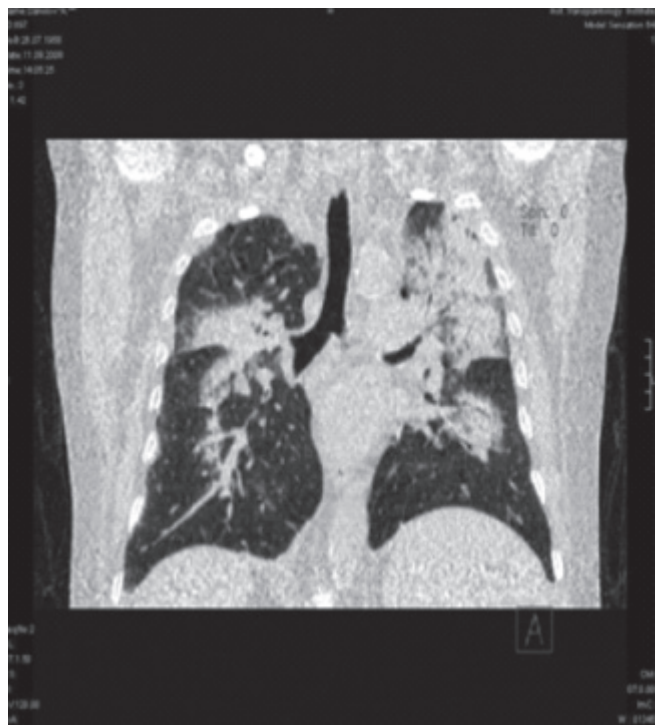


Рис. 4. Двусторонняя полисегментарная пневмония, по данным СКТ ОГК

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе инфекционный эндокардит, особенно с изолированным поражением правых отделов сердца, описывается как типичное осложнение внутривенной наркомании, наряду с гепатитом В и С и ВИЧ-инфекцией [2, 3, 5, 13]. Ретроспективный анализ, выполненный в нашем отделении, также выявляет эту закономерность. По данным Семеновского и соавт., с 1985-го по 2005 г. в отделении реконструктивной хирургии пороков сердца НЦТИО по поводу изолированных и сочетанных трикуспидальных пороков было прооперировано 185 пациентов, среди них ИЭ ТК был диагностирован у 23 больных, 20 из них были активными инъекционными наркоманами, что составило 87% и наглядно иллюстрирует заинтересованность правых отделов сердца при ИЭ у инъекционных наркоманов [4]. Если с 1985-го по 2005 г. нами был прооперирован 21 наркоман с ИЭ (причем до 1996 г. таких пациентов не было), то за период с 2006-го по 2012 г. у нас на лечении было уже 40 человек с этой патологией. Таким образом, за 6 лет мы получили двукратный прирост числа прооперированных инъекционных наркоманов с ИЭ. Вот почему не возникает сомнений, что данная проблема остро стоит перед отечественным здравоохранением и в последующие годы можно лишь прогнозировать рост доли подобных больных в общей структуре кардиохирургической патологии.

Данные иностранной и отечественной литературы, касающиеся вопросов тактики лечения ИЭ у наркоманов, крайне противоречивы. Ряд авторов придерживаются мнения о необходимости как можно более длительной пролонгации консервативной терапии, объясняя это ее высокой эффективностью [8]. По другим данным [2, 5], при ИЭ у наркоманов предпочтение отдается хирургическому лечению. По данным Резника и соавт. [3], летальность пациентов, получавших только консервативную терапию, в 2 раза превышает летальность у прооперированных больных.

По нашему мнению, основным фактором, который следует брать во внимание для определения тактики лечения данных больных, является бактериологическая особенность ИЭ у этих пациентов. Полученные нами данные демонстрируют, что от 30% наркозависимых пациентов был выделен золотистый стафилококк (40% посевов были отрицательными). При этом следует помнить о злокачественном течении эндокардита, вызванного данным агентом: склонность к деструкции клапанного аппарата и множественным эмболиям. Кроме того, для этого микроорганизма характерно не только первичная резистентность, но и быстрое развитие вторичной резистентности к большинству антибактериальных препаратов [8]. В связи с этим мы

считаем, что сроки консервативной терапии ИЭ у инъекционных наркоманов должны быть значительно уменьшены, и уже при ее неэффективности в течение 2 недель необходимо принимать решение о хирургическом вмешательстве. Только так возможно предупредить развитие тяжелых эмболических осложнений (пневмония, абсцессы селезенки и мозга) и развитие полиорганной недостаточности токсического генеза.

Полученные нами результаты позволяют оценивать проблему сроков и необходимости хирургического вмешательства и под другим углом. Основными клиническими особенностями ИЭ у инъекционных наркоманов являются следующие признаки: все это молодые пациенты (средний возраст $28,7 \pm 7$ лет) тяжесть состояния которых обусловлена в первую очередь выраженным интоксикационным синдромом (средний ЛИИ больше 5,0) и эмболическими осложнениями на фоне хронической наркотической интоксикации. При этом средний функциональный класс сердечной недостаточности у них составил 2, что объясняется большим процентом изолированного поражения ТК и недлительным существованием клапанных пороков. В связи с этим мы считаем, что операция у этих больных в первую очередь носит санационный характер: устраняя источник инфекции (клапанный аппарат, вегетации) мы, таким образом, осуществляем профилактику эмболических осложнений и способствуем ликвидации интоксикационного синдрома, которые и определяют остроту течения ИЭ у этих больных, влияя на продолжительность их жизни. Именно это позволяет нам говорить о необходимости безотлагательного хирургического лечения ИЭ с ИЭ, несмотря на их исходную тяжесть, при первых признаках неэффективности консервативной антибактериальной терапии.

Вышеперечисленные показания к операции и принципы хирургического вмешательства подтвердили свою эффективность при анализе полученных нами непосредственных результатов.

По данным литературы, летальность при хирургическом лечении ИЭ у ИЭ колеблется от 5 до 42%. Chong сообщает о 42% госпитальной летальности среди наркоманов, прооперированных по поводу ИЭ. Анализируя основные причины, автор указывает, что достоверно на столь высокую летальность повлияли поздние сроки хирургического вмешательства, что привело к развитию у пациентов септицемии с полиорганным поражением и значительно ухудшило непосредственные результаты лечения [9]. Mathew, докладывая о своем 9-летнем опыте хирургического лечения ИЭ у внутривенных наркоманов, приводит 7,5% оперативную летальность, которая в 90% случаев обусловлена развитием СПОН в раннем послеоперационном периоде на фоне септической ин-

токсикации, и в 10% объясняется фатальными тромбозами по большому кругу кровообращения, развившимися на фоне длительной консервативной терапии [12]. Kaiser сообщает об 11% летальности среди прооперированных ИН. Авторы, на основе регрессионного анализа и сравнения с группой пациентов, не принимающих наркотики, приходят к выводу, что основным фактором, влияющим на летальность в раннем послеоперационном периоде, является возраст старше 40 лет [10].

Непосредственные результаты, полученные нами, позволяют более оптимистично смотреть на хирургическое лечение ИЭ у ИН. Несмотря на значительную исходную тяжесть больных, нам удалось добиться снижения летальности до 1,7%, что значительно меньше по сравнению с данными, приведенными в литературе. Мы считаем, что основное влияние на полученные нами результаты оказали: средний возраст пациентов меньше 40 лет и сроки, прошедшие от начала заболевания до хирургического вмешательства. Несмотря на меньшую социальную адаптацию наркозависимых пациентов, время, прошедшее от появления первых симптомов до получения ими медицинской помощи, в среднем составило 3,5 месяца. Это объясняется особенностями дебюта ИЭ у этих больных: острое начало, сопровождающееся пневмонией и тяжелым лихорадочным синдромом. За это время у пациентов не развивается тяжелая сердечная недостаточность и легочная гипертензия, что значительно улучшает результаты операции. Невысокий функциональный класс ХСН при поражении трикуспидального клапана также улучшает прогноз хирургического вмешательства. При этом использованная нами методика «работающего сердца» при протезировании или пластике трехстворчатого клапана дополнительно снижает риск развития миокардиальной недостаточности в послеоперационном периоде.

Таким образом, следует обратить особое внимание, что, несмотря на предшествующий длительный прием наркотиков, выраженный интоксикационный синдром и большой процент эмболических осложнений, непосредственные результаты хирургического вмешательства у наркозависимых следует считать удовлетворительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностями течения эндокардита у наркоманов является большой процент изолированного и/или сочетанного поражения трикуспидального клапана, преобладание в клинике заболевания симптомов интоксикации над проявлениями сердечной недостаточности, высокая частота эмболических осложнений. Сам факт наркомании не должен служить противопоказанием к хирургическому

вмешательству при инфекционном эндокардите, т. к. общая госпитальная летальность в послеоперационном периоде не связана с предшествующей наркоманией, а определяется исходной тяжестью сердечной недостаточности и септической интоксикации. Рецидивирующее эмболическое поражение легких у инъекционных наркоманов с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана является показанием к хирургическому вмешательству, не влияет на тяжесть послеоперационного периода и имеет тенденцию к быстрой регрессии после санации правых камер сердца. Именно поэтому мы считаем, что соблюдение сроков и показаний к оперативному лечению позволяет значительно снизить летальность на госпитальном этапе и сократить сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Амлаев К.Р.* Наркоситуация и распространенность ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2009. № 3. С. 26–29.
2. *Гуревич М.А., Тазина С.Я.* Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов // Клиническая медицина. 1999. № 3. С. 50–53.
3. *Резник И.И., Рождественская Е.Д., Руднов В.А.* Инфекционный эндокардит наркоманов – новое лицо известной болезни // Российский кардиологический журнал. 2002. № 4 (36). С. 27–36.
4. *Семеновский М.Л., Зауи Л.Б., Вавилов П.А.* Отдаленные результаты протезирования трикуспидального клапана различными моделями протезов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. № 3. С. 26–32.
5. *Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г.* ИЭ правых камер сердца. 1996. С.-Петербург.
6. *Akowuah E., Davies W., Oliver S.* Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment // Heart. 2003. Vol. 89. P. 269–272.
7. *Bishara J., Leibovici L., Gartman-Israel D.* Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 33. P. 1636–1643.
8. *Chambers H., Mills J.* Endocarditis associated with intravenous drug abuse // Endocarditis, 1984.
9. *Chong E., Poh K., Shen L., Yeh I. B. et al.* Infective endocarditis secondary to intravenous Subutex abuse // Singapore Medicine Original Article J. 2009. Vol. 50 (1) P. 34–42.
10. *Kaiser S., Melby S., Zierer A., Schuessler R., Moon M. et al.* Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis // Ann. Thorac. Surg. 2007. Vol. 83. P. 30–35.
11. *Li J.S., Sexton J., Mick N.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 30. P. 633–638.
12. *Mathew J., Abreo G., Namburi K., Narra L. et al.* Results of Surgical treatment for infective endocarditis in intravenous drug users // Chest. 1995. Vol. 108. P. 73–77.

13. *Miro J.M., Del Rio A., Mestres C.A.* Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients // *Cardiol. Clin.* 2001. Vol. 21. P. 167–184.
14. *Netzer R.O., Altwegg S.C., Zollinger E., Tauber M., Carrel T., Seiler C.* Infective endocarditis: determinants of long term outcome // *Heart.* 2001. Vol. 88. P. 61–66.
15. *Remadi J.P., Najdi G., Brahim A., Coviaux F. et al.* Superiority of surgical versus medical treatment in patients with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis // *Int. J. Cardiol.* 2001. Vol. 99. P. 195–199.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА: ОЦЕНКА РИСКА И НЕОБХОДИМОСТИ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ

Готье С.В.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Мнацаканян Д.С.¹, Ильинский И.М.^{1, 2},
Можейко Н.П.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

Болезни накопления гликогена I, III, IV типа являются врожденными заболеваниями, которые обычно ведут к тяжелому поражению печени. Трансплантация печени является терапией выбора при данных патологиях. В то время как пересадка печени нивелирует первичный дефект фермента в печени, внепеченочные проявления гликогенозов порой осложняют посттрансплантационный период. В статье описаны данные англоязычной литературы, согласно которой 42 детям до 18 лет по поводу осложнений гликогенозов были проведены трансплантации печени (18 пациентам – в связи с гликогенозом Ia типа, шестерым – Ib, одному ребенку – III типа, 17 пациентам – по поводу гликогеноза IV типа). В работе представлено описание трансплантации печени ребенку по поводу гликогеноза Ia типа, проведен анализ посттрансплантационного периода жизни реципиента.

Ключевые слова: гликогенозы, дефекты ферментов, трансплантация печени.

LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASES: RISK ASSESSMENT AND NECESSITY OF THIS PROCEDURE

Gautier S.V.^{1, 2}, Tsirulnikova O.M.^{1, 2}, Mnatsakanyan D.S.¹, Ilyinsky I.M.^{1, 2}, Mozheiko N.P.¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Glycogen storage diseases I, III and IV types are congenital disorders, which are commonly associated with severe liver diseases. Liver transplantation has been proposed as a treatment of choice for these disorders. While liver transplantation corrects the primary hepatic enzyme defect, the extrahepatic manifestations of glycogenoses often complicate the posttransplant management. Upon review of the English-language literature, 42 children under 18 years old were discovered to have undergone liver transplantation for complications associated with glycogenoses (18 patients with Ia type, 6 – with Ib type, one patient – with III type, 17 – with IV type). This article represents the pediatric liver transplantation for complications associated with glycogenosis Ia type, analyzed posttransplant period in this recipient.

Key words: glycogenoses, enzymatic defects, liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 27.01.13 г.

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

Болезни накопления гликогена, или гликогенозы, представляют собой группу редких наследственных заболеваний, вызываемых нарушениями в ферментах, которые регулируют синтез и разрушение гликогена. Фактически все ферменты, участвующие в метаболизме гликогена, могут вызывать различные варианты гликогенозов. Гликоген запасается преимущественно в печени и мышцах, и симптоматика нарушения зависит от локализации поражения. Гипогликемия является основным проявлением печеночных гликогенозов ввиду невозможности быстро утилизировать гликоген как источник глюкозы. Слабость, мышечные судороги и миопатия – основные проявления мышечных форм гликогенозов.

Из изученных в настоящее время 12 различных типов болезней накопления гликогена только семь видов включают ферментативный дефект в печени. Гликогенозы 0 (дефицит печеночной гликогенсинтазы), VI (дефицит фосфилазы) и IX (дефицит фосфорилкиназы) типов не требуют трансплантации печени. Пересадка печени проводится при гликогенозах I, III и IV типов, небольшой опыт есть и при гликогенозе XI типа. Трансплантация печени является радикальным методом лечения, предотвращающим гипогликемию и снижающим риски развития злокачественных опухолей и цирроза. В то же время внепеченочные проявления гликогенозов и осложнения, связанные с иммуносупрессивной терапией, могут нивелировать преимущества трансплантации даже при лечении наиболее тяжелых форм болезней накопления гликогена.

ГЛИКОГЕНОЗ I ТИПА

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) встречается приблизительно у 1 из 100 000 новорожденных [8]. При этом заболевании описаны мутации генов, которые кодируют ферменты глюкозо-6-фосфатазу (Ia тип) и глюкозо-6-фосфат транслоказу (Ib тип). Данное заболевание обычно диагностируется в раннем возрасте, когда у детей появляются эпизоды ранней гипогликемии, лактат-ацидоз, гиперлипидемия и гепатомегалия. Ib тип близок по симптоматике к Ia типу, однако при типе Ib могут наблюдаться явления нейтропении и нейтрофильной дисфункции [18]. Пациенты с болезнью Гирке находятся в группе риска по развитию жизнеугрожающих метаболических нарушений аденомы печени и гепатоцеллюлярной карциномы, в связи с чем их рассматривают как кандидатов на трансплантацию печени.

Аденомы печени описаны у более 70% пациентов с гликогенозом I типа в возрасте до 25 лет при среднем возрасте проявления в 15 лет [41]. Аденомы, связанные с гликогенозами, обычно множественные, мелкие и неинкапсулированные [26], тогда как при других заболеваниях печени чаще

обнаруживаются солитарные, крупные, четко ограниченные аденомы [9, 19]. Было показано, что около 50% аденом, связанных с гликогенозом I типа, в последующем могут увеличиваться в количестве и размерах [41]. Осложнениями аденомы являются малигнизация и развитие внутриопухолевого кровоизлияния [41]. Более того, аденомы при болезни Гирке могут продуцировать гепсидин, который приводит к развитию анемии [50]. Механизмы образования аденомы при гликогенозе I типа могут быть связаны с гормональной стимуляцией на фоне высокого уровня индекса инсулин/глюкагон, оксидативным стрессом за счет нарушения метаболизма жирных кислот [6]. Есть основания полагать, что улучшение контроля обмена веществ может уменьшать риск формирования аденомы и даже приводить к регрессу аденомы печени, в особенности у пациентов молодого и препубертатного возраста [26, 39].

Хотя аденомы печени, связанные с болезнью Гирке, являются доброкачественными поражениями, следует всегда помнить о возможности трансформации аденомы в карциному [20]. Так, при обследовании 36 пациентов с гликогенозом Ia типа и аденомой печени у 4 больных была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома [10]. Однако в более позднем описании среди 14 пациентов с гликогенозом I типа и аденомой печени не было ни одного случая развития ГЦК [24]. Гистологически гепатоцеллюлярный рак определялся при гликогенозе I типа в окружении аденоматозной ткани [29].

В настоящее время нет методов идеального мониторинга при наличии аденомы печени. По опыту ряда авторов, лабораторные показатели функции печени находятся в пределах нормы, несмотря на наличие аденомы печени и массивную гепатомегалию, а альфа-фетапротеин повышается не во всех случаях злокачественной трансформации [3, 17, 26]. Однажды обнаруженную аденому печени рекомендовано наблюдать УЗИ органов брюшной полости каждые 3–6 месяцев [41, 42].

Уровень летальности среди детей, больных ГЦК, достигает уровня более 70% [11]. По этой причине в настоящее время ортотопическая трансплантация печени рекомендуется как метод лечения при высоком риске малигнизации аденом.

Впервые трансплантация печени при болезни Гирке была проведена в 1982 году 16-летней девушке ввиду развития аденомы печени и неконтролируемых нарушений метаболизма [31]. Послеоперационный период осложнился развитием гепатита C и циклоспорин-индуцированной почечной дисфункцией [35]. В возрасте 30 лет пациентке была успешно проведена ретрансплантация печени и трансплантация почки. С тех пор, включая эту девушку, 25 детям с гликогенозом I типа в возрасте до 19 лет

была проведена трансплантация печени (возраст 4,3–18,9 года). Один пациент с гликогенозом Ib типа скончался через несколько недель вследствие развития системного кандидоза. Остальные 24 пациента оставались живы в течение 0,5–15,3 года после трансплантации [1, 3, 5, 16, 21, 28, 30, 31, 34–36, 43, 47].

Наиболее частым показанием к пересадке печени среди описанных 25 детей с болезнью Гирке являлось множественное аденоматозное поражение печени. Несмотря на описанную связь гепатоцеллюлярной карциномы и аденомы печени, наблюдаемых у пациентов с гликогенозом I типа, только у одного ребенка из 25 была обнаружена ГЦК в удаленной печени, и еще у одного реципиента была обнаружена дисплазия средней степени [3, 16]. После трансплантации печени у всех пациентов с болезнью Гирке были полностью купированы метаболические нарушения: гипогликемия, лактат-ацидоз, гиперурикемия и гиперлипидемия. Все пациенты с гликогенозом Ib типа, кроме одного, продолжали получать препараты, стимулирующие лейкопоз для лечения нейтропении. К сожалению, реципиенты с гликогенозом Ib типа чаще подвержены инфекционному процессу, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии.

Гликогеноз I типа ассоциирован с различными нарушениями функции почек вплоть до прогрессирующей почечной недостаточности [41]. Определенная степень почечной дисфункции обнаруживается у большинства детей с болезнью Гирке [23]. К сожалению, трансплантация печени не снимает риска прогрессирования нефропатии у таких пациентов.

В настоящее время нет данных о проведении трансплантации почки детям с гликогенозом I типа. Тем не менее имеются описания нескольких взрослых пациентов, которые перенесли трансплантацию почки до [33], после [35] и совместно [4, 27, 40] с трансплантацией печени. У этих пациентов функция почечных трансплантатов оставалась удовлетворительной на протяжении послеоперационного периода в течение 4–42 месяцев.

ГЛИКОГЕНОЗ III ТИПА

Гликогеноз III типа, или болезнь Форбса, вызывается недостатком фермента амило-1,6-глюкозидазы. Гликогенолиз прерывается на уровне 1-го, 4-го сегментов, в результате чего это ведет к накоплению патологических форм гликогена в пораженных тканях, и запасующийся гликоген является частично утилизированным. По данным американских исследователей, у 85% пациентов с гликогенозом III типа вовлечены мышечная ткань и печень (гликогеноз IIIa типа), и только у 15% пациентов органом-мишенью является изолированно печень

(гликогеноз IIIb типа). Ввиду того что у пациентов с болезнью Форбса сохраняется глюконеогенез и ограничивается гликогенолиз, явления гипогликемии выражены меньше, чем у пациентов с болезнью Гирке [8]. Для детей с гликогенозом IIIb типа, достигающих 18 лет без развития цирроза печени, дальнейший прогноз является благоприятным, и большинство таких пациентов к 30 годам имеют серьезные мышечные поражения, в том числе кардиомиопатии [20].

Фиброз печени является наиболее частым проявлением гликогеноза III типа в детском возрасте, однако его переход в цирроз происходит редко. Вначале отмечается подъем уровня ферментов цитолиза АСТ и АЛТ, однако при взрослении отмечается их значительное снижение [20]. Аденомы печени описаны у 4–25% пациентов с болезнью Форбса, и только у шести взрослых пациентов было показано развитие гепатоцеллюлярной карциномы [13, 24]. При этом во всех случаях развитию ГЦК предшествовало развитие цирроза [13].

Трансплантация печени при гликогенозе III типа проводится довольно редко при развитии цирроза печени и риске малигнизации. К настоящему моменту описаны 6 случаев проведения ортотопической трансплантации печени, и только в двух случаях пересадка печени проводилась ребенку [20, 30, 35, 45, 49]. В первый раз реципиентом являлась девочка трех лет, и в течение двух лет наблюдения после трансплантации печени функция трансплантата оставалась удовлетворительной [30]. Во втором наблюдении 15-летней девушке в 2002 году выполнили трансплантацию печени ввиду развития цирроза печени. В течение 5 лет после трансплантации у пациентки не было эпизодов гипогликемии, тогда как отмечалось прогрессирование кардиомиопатии и миопатии.

Небольшой опыт проведения трансплантации печени у детей с болезнью Форбса не позволяет дать адекватную оценку динамике миопатии после проведения оперативного вмешательства. При этом применяемые для иммуносупрессии ингибиторы кальциневрина могут усиливать миопатию.

Функция и размеры почек при гликогенозе III типа остаются нормальными [51]. Острая почечная недостаточность на фоне гиперкальциемии была описана у 34-летней пациентки после трансплантации печени [45]. На фоне внутривенного введения памидроната отмечалась положительная динамика и нормализация функции почек.

ГЛИКОГЕНОЗ IV ТИПА

Гликогеноз IV типа, или болезнь Андерсена, является очень редким заболеванием, вызванным дефектом фермента амило-(1,4–1,6)-трансглюкозилазы.

Этот фермент катализирует превращение 1,4-связей в молекуле гликогена в 1,6-связи, то есть обуславливает ветвление молекулы полисахарида [8]. Образующийся при дефекте фермента патологический гликоген, близкий по строению к амилопектину, депонируется в печени, сердце, мышцах, головном и спинном мозге, периферических нервах и в коже. В настоящее время не ясна причина диспропорции в пользу мужского пола при аутосомно-рецессивном пути передачи заболевания. Клиническая манифестация болезни Андерсена довольно вариабельна и может быть представлена пренатально с развитием фетальной водянки или при взрослении миопатией, кардиомиопатией и/или неврологической симптоматикой [37]. При классической печеночной форме болезнь Андерсена впервые проявляется у детей первого месяца жизни развитием гепатомегалии и острой печеночной недостаточности. Прогрессирование цирроза обычно приводит к печеночной недостаточности и смерти к пяти годам жизни. У некоторых детей был описан редкий непрогрессирующий вариант печеночной формы гликогеноза IV типа, который позволил дожить до периода полового созревания [37].

Трансплантация печени остается единственным эффективным методом лечения для прогрессирующей печеночной недостаточности вследствие болезни Андерсена [8].

Первая успешная трансплантация печени при гликогенозе IV типа была выполнена в 1984 году [44]. С тех пор еще 17 детям (16 мальчикам и одной девочке) была проведена трансплантация печени ввиду развития цирроза и печеночной недостаточности в исходе болезни Андерсена [2, 7, 14, 35, 36, 48]. Двум пациентам потребовалась ретрансплантация печени: в одном случае из-за дисфункции трансплантата, во втором случае вследствие развития отторжения трансплантата после АВО-несовместимой родственной трансплантации. 5 из 17 детей впоследствии умерли: трое пациентов – в результате сепсиса, один реципиент – по причине тромбоза печеночной артерии и еще один ребенок – от кардиомиопатии. Среди 12 выживших реципиентов у одного описывалось развитие артериальной гипотонии, еще у одного – тромбоз воротной вены.

В большинстве случаев после трансплантации печени не развивается миопатия скелетных мышц и кардиомиопатия, происходит резобция внепеченочных скоплений патологического гликогена, что может объясняться миграцией донорских клеток с трансплантата печени [46].

Что касается трансплантации сердца при болезни Андерсена, то в настоящее время описана успешная пересадка сердца двум детям ввиду развития осложнений, связанных с основным заболеванием [12, 15].

Последние данные в исследовании болезней накопления гликогена значительно увеличили возможности лечения. В частности, трансплантация гепатоцитов может частично контролировать гипогликемию при гликогенозе Ia типа [38].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В июне 2011 года в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» была выполнена ортотопическая трансплантация печени ребенку с гликогенозом Ia типа. Реципиентом являлся мальчик А., 1 год 10 месяцев (14.07.2009 г. р.)

Из анамнеза: ребенок от I беременности (близкородственный брак: мать и отец являются двоюродными братом и сестрой), протекавшей на фоне вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, кольпита. Роды срочные, самостоятельные, вес при рождении 3400 г, рост 52 см. Ребенок был выписан из роддома на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии. На грудном вскармливании до 1 мес., далее – искусственное вскармливание. Отмечался повышенный аппетит, рвоты, срыгиваний не было. В возрасте 1 мес. мать заметила увеличение живота в объеме. За первый месяц жизни прибавил 1700 г, за второй – 1100 г, за 3-й – 700 г, за 4-й – 500 г. При плановом осмотре в 3-месячном возрасте впервые выявлена гепатомегалия. В 4 месяца, по данным УЗИ органов брюшной полости, – гепатомегалия (печень «до малого таза»), увеличение размеров селезенки. Направлен в стационар по месту жительства в городе Санкт-Петербурге. **В результате проведенного обследования был поставлен диагноз: гликогеноз Ia типа (болезнь Гирке); диагноз подтвержден генетическим исследованием на базе медико-генетического центра г. Москвы (в гене G6PC обнаружена мутация Arg83Cys в гомозиготном состоянии).** Назначена диетотерапия, гепатопротекторы. На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось стабильным, со слов матери, эпизодов длительной гипогликемии не отмечалось. При ежедневном мониторинге уровня глюкозы в крови на фоне диеты через 3,5 часа (после кормления смесью) и 5–6 часов (после кормления кашами) минимальный уровень глюкозы составлял 4,3–4,7 ммоль/л. В весе прибавлял достаточно, редко отмечались эпизоды рвоты (при учащении приемов пищи). При обследовании в апреле 2010 г. по месту жительства, лабораторно: синтетическая функция печени не нарушена, умеренное повышение маркеров холестаза (ЩФ 510 Ед./л, ГГТ 86 Ед./л), цитоллиз до 3 норм (АСТ/АЛТ 102/97 Ед./л), триглицериды 7,9 ммоль/л, холестерин 5,2 ммоль/л, глюкоза 3,6 ммоль/л, в клиническом анализе крови: тромбоциты – 600 тыс.,

нейтрофилы – 35%. Лабораторно отмечалось повышение маркеров цитолиза до 5–7 норм, небольшое повышение уровня ГГТ, гиперхолестеринемия; данных за портальную гипертензию не отмечалось; нарушений со стороны центральной нервной системы не выявлялось; уровень глюкозы на фоне проводимой диетотерапии через 3,5 часа после еды – 4,6–5 ммоль/л. Диагностированное заболевание являлось показанием к трансплантации печени при отсутствии эффекта от проводимой диетотерапии, был рекомендован динамический контроль в ФНЦТИО через 2–3 мес. для решения вопроса о сроках оперативного лечения.

17 мая 2011 года ребенок поступил в отделение абдоминальной хирургии и трансплантации.

При осмотре. Вес 13,5 кг, рост 80 см. Состояние средней степени тяжести, самочувствие удовлетворительное. Не лихорадил. Кожные покровы обычной окраски, чистые от островоспалительных элементов. Мышечная гипотония. Видимые слизистые влажные, чистые. Аускультативно в легких дыхание проводилось равномерно во все отделы, пуэрильное, хрипов не было. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 110 уд./мин. Живот увеличен в размерах, мягкий, безболезненный во всех отделах, без перитонеальных знаков. Печень значительно увеличена (+10–11 см по средне-ключичной линии), селезенка не пальпировалась. Стул был регулярным, окрашенным. Очаговой и менингеальной симптоматики не было. Дизурии не отмечалось.

Лабораторно: в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня ферментов холестаза (щелочная фосфатаза – 993 Ед./л, гамма-глутаминтранспептидаза – 107,5 Ед./л), цитолиза (АСТ/АЛТ – 346/314 Ед./л), синтетическая функция печени не была нарушена (белок 92 г/л, альбумин 54 г/л); в клиническом анализе крови лейкоциты 9,3 тыс., лейкоцитарная формула – без особенностей (палочкоядерные лейкоциты – 1%, сегментоядерные лейкоциты – 40%), тромбоциты – 561 тыс., гемоглобин – 125 г/л.

С целью объективизации общесоматического статуса проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, в пределах нормы.

Эхокардиограмма: патологии не выявлено.

Эзофагогастродуоденоскопия: поверхностный гастрит, бульбит.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: увеличение размера печени; диффузные изменения паренхимы печени. S-образный желчный пузырь; повышение эхогенности мозгового слоя почек, конкременты в нижнем полюсе правой почки.

Рентгеновская спиральная компьютерная томография головного мозга: очаговых изменений вещества головного мозга не выявлено.

Рентгеновская спиральная компьютерная томография грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Рентгеновская спиральная компьютерная томография органов брюшной полости: увеличение размера печени со снижением плотности ее паренхимы. Вариант артериальной анатомии печени. Дополнительная «нижняя» правая печеночная вена. Очаговых изменений внутренних органов не выявлено.

У ребенка отмечалась стойкая гипогликемия в утренние часы до 1,4 ммоль/л, в течение дня – 4,6–7 ммоль/л; тенденция к лактат-ацидозу до 4,5–5. Пациент нуждался в постоянном введении глюкозы.

2 июня 2011 года ребенку ввиду стойкой сохраняющейся гипогликемии, бесперспективности проводимой консервативной терапии была выполнена ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора (матери).

Данные морфологического исследования удаленной печени

Патологоанатомическое исследование № 7789–7792 от 03.06.2011 г.

Макроморфология. Печень массой 1660 г, размерами 27,5 × 18 × 7 × 5,5 см, увеличена за счет правой доли (21 × 17,5 × 5,5 см); поверхность гладкая, серо-желтого цвета. На разрезе паренхима бледно-коричневого цвета, однородная.

Результаты гистологического исследования. Дольковое и балочное строение печени нарушено. Стенка центральных вен фиброзирована. Имеется формирование порто-портальных и порто-центральных фиброзных септ. Фиброз печени F-3 по Metavir. Субтотальная полиморфная (преимущественно крупнокапельная) жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 1, а). В отдельных гепатоцитах диаметр жировых вакуолей превышает 65 мкм (рис. 1, б). Среди гепатоцитов с жировой дистрофией встречаются группы клеток, цитоплазма которых интенсивно окрашена или при менее интенсивной окраске имеет зернистый вид (рис. 2). Ядра с глыбчатым хроматином. Некоторые гепатоциты в состоянии выраженной белковой дистрофии. Синусоиды на большей площади препарата не визуализируются. В портальных трактах, а также среди дистрофически измененных гепатоцитов присутствует легкая степень инфильтрации мононуклеарными клетками и единичными нейтрофильными лейкоцитами (рис. 3).

Заключение. Фиброз и жировая дистрофия печени в исходе болезни Гирке.

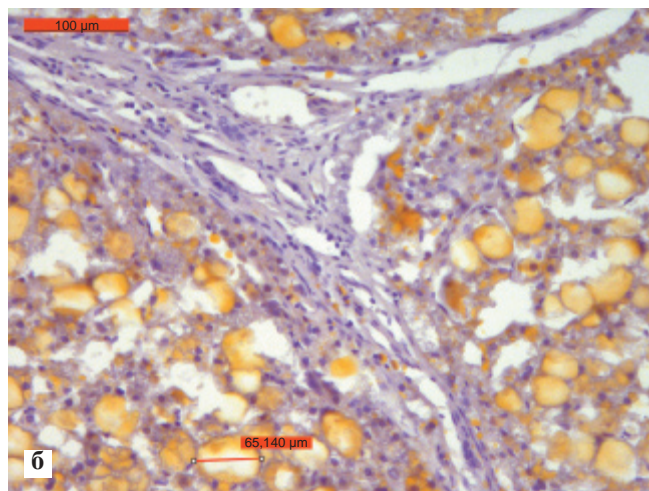
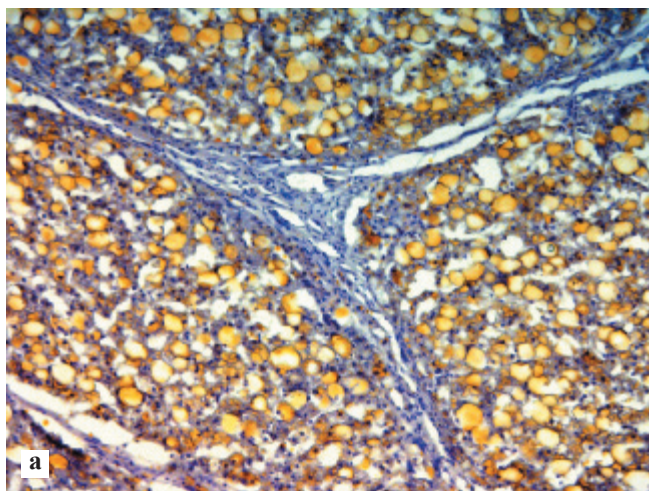


Рис. 1. Порто-портальные и порто-центральные фиброзные септы. Полиморфная жировая дистрофия гепатоцитов. Криостатный срез. Окраска суданом III и гематоксилином: а – $\times 100$; б – $\times 200$

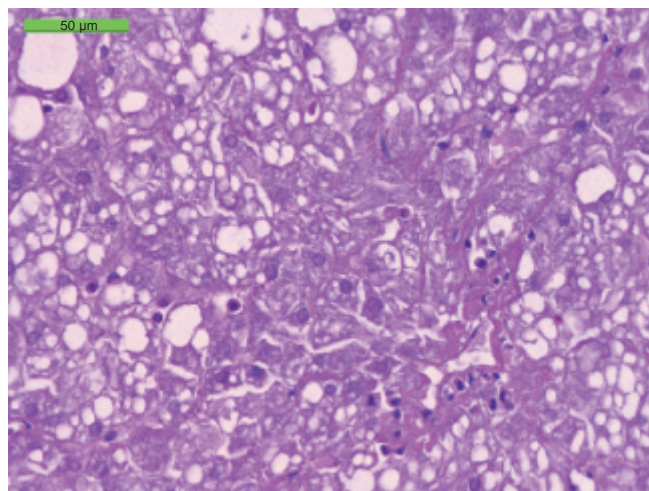
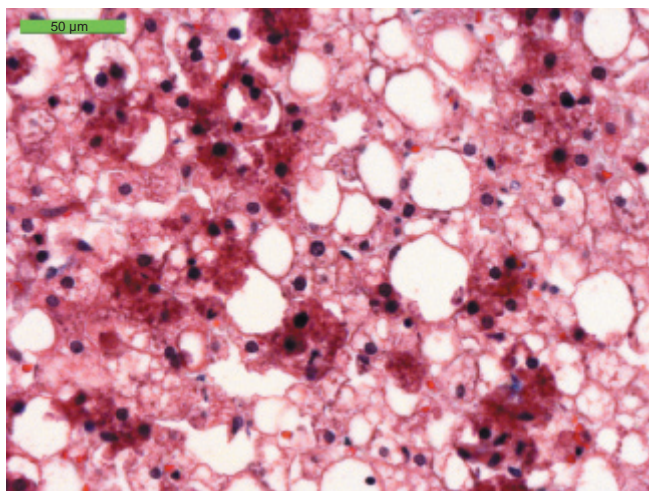


Рис. 2. Группы гепатоцитов с интенсивно окрашенной или зернистой цитоплазмой. Парафиновый срез. Окраска по Массону. $\times 400$

Рис. 3. Инфильтрация паренхимы единичными мононуклеарными клетками и нейтрофильными лейкоцитами. Парафиновый срез. PAS-реакция и докраска ядер гематоксилином. $\times 400$

В послеоперационном периоде ребенок получал стандартную консервативную терапию, проводилось ежедневное мониторирование лабораторных показателей, данных УЗИ органов брюшной полости. Исходно иммуносупрессивный протокол у ребенка включал такролимус, прием был начат на 5-е п/о сутки, по 1 мг/сутки внутрь, в дальнейшем проводилась коррекция дозировки приема согласно концентрации такролимуса, целевая концентрация – 4–8 нг/мл). Отмечалось гладкое течение раннего послеоперационного периода. В августе 2011 г. у ребенка отмечался острый криз отторжения (повышение ферментов цитолиза: рост АСТ до 1100, АЛТ до 1200, рост уровня общего билирубина до 150 ммоль/л), ребенку проводилась пульс-терапия метилпреднизолом в дозировке 20 мг/кг/сутки в/в трехкратно. На фоне терапии отмечалась поло-

жительная динамика в виде нормализации биохимических показателей, общего состояния реципиента. Иммуносупрессивный протокол был усилен: к приему прографа был добавлен метилпреднизолон 2 мг/сутки и микофеноловая кислота 360 мг/сутки. В течение всего дальнейшего периода наблюдения у ребенка лабораторные показатели остаются в пределах допустимых значений, не было случаев гипогликемии, нивелировался лактат-ацидоз – таким образом, трансплантация печени оказалась успешным радикальным методом лечения основного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adachi M., Shinkai M., Ohhama Y. et al. Improved neutrophil function in a glycogen storage disease type Ib

- patient after liver transplantation // *Eur. J. Pediatr.* 2004. Vol. 5. P. 202–206.
2. *Alshak N.S., Cocjin J., Podesta L. et al.* Hepatocellular adenoma in glycogen storage disease type IV // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994. Vol. 118. P. 88–91.
 3. *Arikan C., Kilic M., Nart D. et al.* Hepatocellular carcinoma in children and effect of living-donor liver transplantation on outcome // *Pediatr. Transplant.* 2006. Vol. 10. P. 42–47.
 4. *Belingeri M., Ghio L., Sala A. et al.* Combined liver-kidney transplantation in glycogen storage disease Ia: A case beyond the guidelines // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. P. 762–764.
 5. *Bhattacharaya N., Heaton N., Rela M. et al.* The benefits of liver transplantation in glycogenosis type Ib // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. P. 539–540.
 6. *Bianchi L.* Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours // *Eur. J. Pediatr.* 1993. Vol. 152 (1). P. S63–S70.
 7. *Bruno C., Van Diggelen O.P., Cassandrini D. et al.* Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV) // *Neurology.* 2004. Vol. 63. P. 1053–1058.
 8. *Chen Y.-T., Burchell A.* Glycogen storage diseases // *Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease.* 8th edition. New York: McGraw-Hill. P. 1521–1551.
 9. *Choi B.Y., Nouyen M.H.* The diagnosis and management of benign hepatic tumors // *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39. P. 401–412.
 10. *Coire C.I., Qizilbash A.H., Castelli M.F.* Hepatic adenomata in type Ia glycogen storage disease // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987. Vol. 111. P. 166–169.
 11. *Czauderna P.* Adult type vs. Childhood hepatocellular carcinoma – are they the same or different lesions? Etiology, natural history, prognosis, and treatment // *Med. Pediatr. Oncol.* 2002. Vol. 39. P. 519–523.
 12. *De La Blanchardiere A., Vayssier C., Duboc D. et al.* Severe cardiomyopathy revealing amylopectinosis. Two cases in adolescents from the same family // *Presse Med.* 1994. Vol. 23. P. 1124–1127 [French].
 13. *Demo E., Frush D., Gottfried M. et al.* Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 492–498.
 14. *Dhawan A., Tan K.C., Portmann B. et al.* Glycogenosis type IV: Liver transplant at 12 years // *Arch. Dis. Child.* 1994. Vol. 71. P. 450–451.
 15. *Ewert R., Gulijew A., Wensel R. et al.* Glycogenosis type IV as a seldom cause of a cardiomyopathy – report about a successful heart transplantation // *Z. Kardiol.* 1999. Vol. 88. P. 850–856 [German].
 16. *Faivre L., Houssin D., Valayer J. et al.* Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999. Vol. 22. P. 723–732.
 17. *Franco L.M., Krishnamurthy V., Bali D. et al.* Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease Ia: A case series // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005. Vol. 28. P. 153–162.
 18. *Gitzelmann R., Bosshard N.U.* Defective neutrophil and monocyte functions in glycogen storage disease type Ib: A literature review // *Eur. J. Pediatr.* 1993. Vol. 152 (1). P. S33–S38.
 19. *Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G. et al.* Hepatic Adenomas: Imaging and pathologic findings // *Radiographics.* 2001. Vol. 21. P. 877–892.
 20. *Haagsma E.B., Smit G.P., Niezen-Koning K.E. et al.* Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group // *Hepatology.* 1997. Vol. 25. P. 537–540.
 21. *Koestinger A., Gillet M., Chiolero R. et al.* Effect of liver transplantation on hepatic glucose metabolism in a patient with type I glycogen storage disease // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 2205–2207.
 22. *Kudo M.* Hepatocellular adenoma in type IA glycogen storage disease // *J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 65–66.
 23. *Labrune P.* Glycogen storage disease type I: Indications for liver and/or kidney transplantation // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S53–S55.
 24. *Labrune P., Trioche P., Duvaltier I. et al.* Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: A series of 43 patients and review of the literature // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997. Vol. 24. P. 276–279.
 25. *Lachaux A., Boillot T., Stamm D. et al.* Treatment with lenograstim (glycolysated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib // *J. Pediatr.* 1993. Vol. 123. P. 1005–1008.
 26. *Lee P.J.* Glycogen storage disease type I: Pathophysiology of liver adenomas // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S46–S49.
 27. *Lee P.J., Muiessan P., Heaton N.* Successful pregnancy after combined renal-hepatic transplantation in glycogen storage disease type Ia // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004. Vol. 27. P. 537–538.
 28. *Lerut J.P., Ciccarelli O., Sempoux C. et al.* Glycogenosis storage type I diseases and evolutive adenomatosis: An indication for liver transplantation // *Transpl. Int.* 2003. Vol. 16. P. 879–884 [E-pub August 7, 2003].
 29. *Limmer J., Fleig W.E., Leupold D. et al.* Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease // *Hepatology.* 1988. Vol. 8. P. 531–537.
 30. *Liu P.P., De Villa V.H., Chen Y.S. et al.* Outcome of living donor transplantation for glycogen storage disease // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. P. 366–368.
 31. *Malatack J.J., Finegold D.N., Iwatsuki S. et al.* Liver transplantation for type I glycogen storage disease // *Lancet.* 1983. Vol. 1. P. 1073–1075.
 32. *Martin S.R., Atkison P., Anand R. et al.* Studies for Pediatric Liver Transplantation 2002: Patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada // *Pediatr. Transplant.* 2004. Vol. 8. P. 273–283.
 33. *Martin A.P., Bartels M., Schreiber S. et al.* Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 3615–3619.
 34. *Martinez-Ibanez V., Margarit C., Tormo R. et al.* Liver transplantation in metabolic diseases. Report of five pediatric cases // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 3803–3804.

35. *Matern D., Starlz T.E., Arnaout W. et al.* Liver transplantation for glycogen storage diseases types I, III, IV // *Eur. J. Pediatr.* 1999. Vol. 158 (1). P. S43–S48.
36. *Morioka D., Kasahara M., Takada Y. et al.* Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 2754–2763.
37. *Moses S.W., Parvari R.* The variable presentations of glycogen storage disease type IV: A review of clinical, enzymatic and molecular studies // *Curr. Mol. Med.* 2002. Vol. 2. P. 177–188.
38. *Muraca M., Burlina A.B.* Liver and liver cell transplantation for glycogen storage disease type IA // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2005. Vol. 68. P. 469–472.
39. *Parker P., Burr I., Slonim A. et al.* Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy // *Gastroenterology.* 1981. Vol. 81. P. 534–536.
40. *Poe R., Snover D.C.* Adenomas in glycogen storage disease type Ia. Two cases with unusual histologic features // *Am. J. Surg. Pathol.* 1988. Vol. 12. P. 477–483.
41. *Rake J.P., Visser G., Labrune P. et al.* Glycogen storage disease type I: Diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S46–S49.
42. *Rake J.P., Visser G., Labrune P. et al.* Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) // *Eur. J. Pediatr.* 2002. Vol. 161 (1). P. S112–S119.
43. *Reid C.J., Hebert D.* Acute renal failure complicating liver transplantation in twin sisters with glycogen storage disease type Ia // *Transplant. Proc.* 1996. Vol. 28. P. 3629–3631.
44. *Selby R., Starlz T.E., Yunis E. et al.* Liver transplantation for type I and type IV glycogen storage disease // *Eur. J. Pediatr.* 1993. Vol. 152 (1). P. S71–S76.
45. *Shirasawa Y., Nomura T., Yoshida A. et al.* Liver transplantation-associated hypercalcemia followed by acute renal dysfunction // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. P. 802–806.
46. *Starlz T.E., Demetris A.J., Trucco M. et al.* Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type I Gaucher's disease // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 745–749.
47. *Sokal E.M., Lopez-Silvarrey A., Buts J.P. et al.* Orthotopic liver transplantation for type I glycogenosis unresponsive for medical therapy // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 16. P. 465–467.
48. *Sokal E.M., Van Hoof F., Alberti D. et al.* Progressive cardiac failure following orthotopic liver transplantation for type IV glycogenosis // *Eur. J. Pediatr.* 1992. Vol. 151. P. 200–203.
49. *Superina R.A., Pearl R.H., Roberts E.A. et al.* Liver transplantation in children. The initial Toronto experience // *J. Pediatr. Surg.* 1989. Vol. 24. P. 1013–1019.
50. *Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al.* Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease // *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 3776–3781.
51. *Wolfsdorf J.I., Holm I.A., Weinstein D.A.* Glycogen storage diseases. Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999. Vol. 28. P. 801–823.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ВТОРИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Шляхто Е.В., Гордеев М.Л., Николаев Г.В., Сазонова Ю.В., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Сухова И.В., Моисеева О.М., Первунина Т.М.

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью имеют повышенный риск тромбоэмболических осложнений. Выбор врачебной тактики особенно затруднен при выявлении у таких больных антифосфолипидных антител и развитии генерализованных тромбозов. В статье представлены результаты успешной ортотопической трансплантации сердца у пациентки 15 лет с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: трансплантация сердца, дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, вторичный антифосфолипидный синдром.

CARDIAC TRANSPLANTATION IN YOUNG PATIENT WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Shlyakhto E.V., Gordeev M.L., Nikolaev G.V., Sazonova Y.V., Naimushin A.V., Rubinchik V.E., Sukhova I.V., Moiseeva O.M., Pervunina T.M.

V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, St-Petersburg

Patients with congestive heart failure have an increased incidence of thromboembolic events. The choice of medical management in patients with antiphospholipid antibodies and generalized thrombosis due to hypercoagulability is complex issue. We report heart transplant outcome in 15 years old patient with dilated cardiomyopathy and secondary anti-phospholipid syndrome.

Key words: heart transplantation, dilated cardiomyopathy, congestive heart failure, secondary anti-phospholipid syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Антифосфолипидный синдром (АФС) является достаточно редким видом коагулопатии, который нередко осложняется генерализованными артериальными и венозными тромбозами [2]. Выбор лечебной тактики у данной категории больных, особенно молодого возраста, с проявлениями тяжелой

сердечной недостаточности, затруднен. Хирургическое лечение таких пациентов, несмотря на предоперационную профилактику и лечение тромбозов, связано с высоким риском вследствие рецидива тромбообразования или развитием кровотечения в раннем послеоперационном периоде [3].

Представлен клинический случай успешной ортотопической трансплантации сердца у пациент-

Статья поступила в редакцию 10.01.13 г.

Контакты: Сазонова Юлия Вячеславовна, врач-кардиолог отделения кардиологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Тел.: +7 911 250 29 37, +7 921 096 26 63, **e-mail:** y_v_sazonova@mail.ru

ки 15 лет с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Т., возраст 15 лет, была госпитализирована в Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова в мае 2011 года по направлению Министерства здравоохранения Мурманской области. При поступлении больная предъявляла жалобы на выраженную слабость, одышку в покое, тошноту, отеки на нижних конечностях. Из анамнеза было известно, что в детстве росла и развивалась соответственно возрасту. В феврале 2011 года впервые, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, появились признаки бивентрикулярной сердечной недостаточности в виде одышки и отеков на нижних конечностях. В марте 2011 года больная была экстренно госпитализирована в отделение реанимации центральной районной больницы по месту жительства с представлением об остром вирусном миокардите. При поступлении имела место лихорадка до фебрильных цифр, сердечная астма, почечная и печеночная недостаточность. По данным эхокардиографического исследования было выявлено увеличение камер сердца, множественные тромбы в полостях сердца, резкое снижение сократительной способности левого желудочка (ФВЛЖ), которая составила тогда 14%.

В апреле 2011 года был зафиксирован эпизод преходящего нарушения мозгового кровообращения, который, вероятно, был первым проявлением тромбоэмболических осложнений. Пациентке была проведена терапия глюкокортикостероидами (преднизолон), комбинированная диуретическая терапия (фуросемид, верошпирон), инотропная

поддержка (допамин), антикоагулянтная терапия (варфарин). Эффекта от лечения получено не было. Больная была переведена в реанимационное отделение Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

На момент поступления состояние пациентки было расценено как тяжелое: положение в постели с высоким изголовьем, кожные покровы бледные, влажные, цианотичные, иктеричность склер, отеки на нижних конечностях. Также была отмечена тахикардия до 120 уд. в мин, снижение артериального давления до 90/60 мм. рт. ст. При аускультации выслушивались глухие тоны сердца, систолический шум. Частота дыхания достигала 30 дыханий в минуту. При пальпации печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см. Данные лабораторных методов обследования характеризовались анемией (гемоглобин 110 г/л), печеночной недостаточностью (АЛТ 1378 Ед./л, АСТ 184 Ед./л), снижением белково-синтетической функции печени (альбумин 29,7 г/л, общий белок 50 г/л). Кроме того, обращало на себя внимание значимое повышение уровня NT-pro-BNP (до 12 942 пг/мл), что свидетельствовало о терминальной стадии сердечной недостаточности. Вместе с тем нормальные значения маркеров повреждения миокарда и воспаления позволили исключить острый миокардит. Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) не выполнялась, так как толщина стенки правого желудочка сердца составляла менее 3 мм.

Результаты ЭХОКГ сердца выявили резкое снижение ФВЛЖ до 21%, регургитацию на митральном и трикуспидальном клапанах II ст., выраженную дилатацию камер сердца (КДО – 201 мл, КСО – 169 мл), подтвержденную данными МРТ (рис. 1), наличие тромбов в обоих желудочках сердца (рис. 2). По данным УЗДГ артерий и вен нижних конечностей были

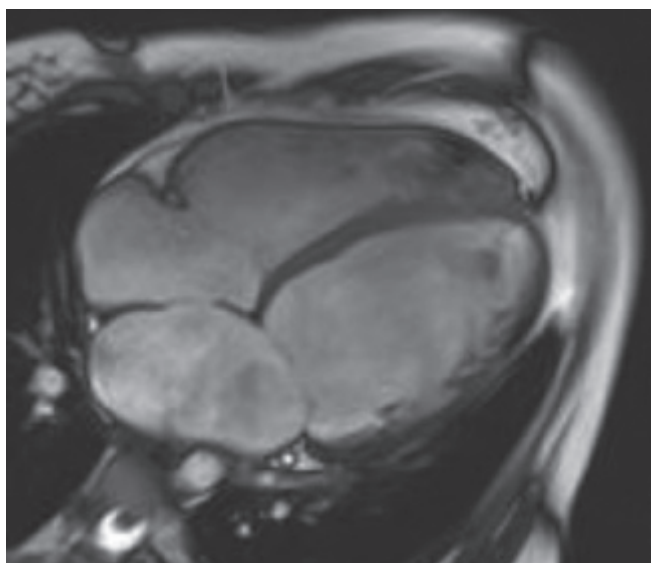


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография сердца пациентки Т., 15 лет. Четырехкамерная позиция. Выраженная дилатация камер сердца



Рис. 2. Эхокардиографическое исследование пациентки Т., 15 лет. Тромбы в полости левого желудочка

верифицированы признаки нисходящего тромбоза глубоких вен правой нижней конечности с наличием минимального пристеночного кровотока. На рентгенограмме грудной клетки имели место признаки перенесенной двусторонней инфаркт-пневмонии в виде участков затенения в верхней доле левого и нижней доле правого легкого. МСКТ не выполнялась из-за тяжести состояния больной.

Выявленные генерализованные артериальные и венозные тромбозы, несмотря на тяжелую сердечную патологию, не позволяли исключить наличие первичной тромбофилии. Однако при молекулярно-генетическом исследовании крови данных за генетические факторы тромбофилических заболеваний (плазменное звено гемостаза, система фибринолиза, тромбоцитарное звено гемостаза) получено не было. Иммунологическое исследование крови показало повышение антител к кардиолипину класса IgM (24,7 Е/мл), антител к в-2 гликопротеину (90 Е/мл). Полученные результаты свидетельствовали в пользу наличия у больной вторичного антифосфолипидного синдрома.

Таким образом, в результате комплексного обследования был установлен следующий диагноз: Дилатационная кардиомиопатия воспалительной этиологии. Вторичный антифосфолипидный синдром. Осложнениями основного заболевания были хроническая сердечная недостаточность IV ФК, кахексия, транзиторное нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбы в полостях сердца, тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Сопутствующий диагноз включал в себя медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, хроническую железodefицитную анемию средней степени тяжести.

На фоне проводимой интенсивной терапии – ингаляции кислородом, увеличение доз инотропной поддержки (допамин, левосимендан, адреналин), комбинированной диуретической терапии – достигнуть стабилизации состояния больной не удавалось. Несмотря на постоянную в/в инфузию гепарина под контролем АЧТВ и Ха-фактора было отмечено появление новых тромбов в камерах сердца, прогрессирование тромбоза глубоких вен нижних конечностей. У больной стали нарастать явления сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксической энцефалопатии, метаболические и водно-электролитные нарушения, прогрессировали явления полиорганной недостаточности. В июне 2011 года пациентка была представлена на кардиохирургическую комиссию. Учитывая терминальную стадию хронической сердечной недостаточности, отсутствие эффекта от проводимой терапии, единственно возможным методом лечения по жизненным показаниям была признана трансплантация сердца.

01.08.2011 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике в условиях экстракорпорального кровообращения. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования препарата сердца признаков активного миокардита, экспрессии кардиотропных вирусов выявлено не было. Течение послеоперационного периода протекало без осложнений. Инотропная поддержка проводилась только в течение первых суток (добутамин). Пациентка была экстубирована на 2-е сутки после операции. Дренажи были удалены на 3-и сутки. Иммуносупрессивная терапия проводилась по четырехкомпонентной схеме: антитимоцитарный иммуноглобулин в дозе 2,5 мг/кг/сут в течение первых трех суток, микофенолата мофетил в дозе 1500 мг в сутки, такролимус из расчета 0,075 мг/кг/сут в два приема, метилпреднизолон по схеме. С учетом наличия антифосфолипидного синдрома больная получала варфарин с достижением целевых значений МНО от 2 до 3. Сопроводительная терапия состояла из местного противогрибкового лечения, антибактериальной, противовирусной, гиполипидемической терапии, профилактики остеопороза и пневмоцистной инфекции.

На 7-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии была переведена в кардиологическое отделение. Сразу после пересадки сердца больная отметила значительное улучшение самочувствия. Уже на 10-е сутки у пациентки произошло значительное увеличение переносимости физической нагрузки, проходила без остановки 250 метров, отсутствовали отеки на ногах, была отмечена положительная динамика веса.

На 14-е сутки была выполнена эндомиокардиальная биопсия (рис. 3). Признаков гемодинамически значимого клеточного отторжения выявлено

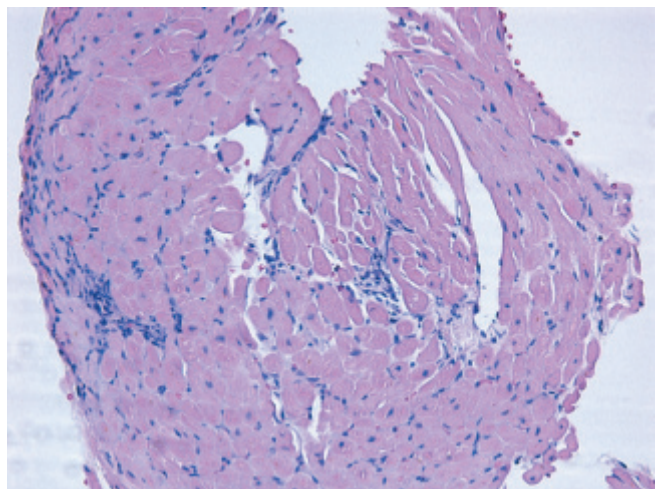


Рис. 3. Эндомиокардиальная биопсия миокарда пациентки Т., 15 лет, на 14-е сутки после операции. Реакция клеточного отторжения 1R

не было (1R). По данным эхокардиографического исследования, на 14-е сутки сократительная функция левого желудочка была удовлетворительной (ФВЛЖ – 62%). Тромбы в полостях сердца отсутствовали. Контрольное УЗИ-исследование вен нижних конечностей констатировало значительную положительную динамику в виде реканализации вен правой нижней конечности. На 35-е сутки после трансплантации сердца пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторный этап наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего следует отметить сложности диагностического поиска. Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью имеют повышенный риск тромбоэмболических осложнений вследствие нарушения гемодинамики. Однако превалирование в картине заболевания генерализованных тромбозов наводит врача на мысль о наличии первичной тромбофилии как причины тромбообразования. В нашем случае дебют болезни сопровождался быстрой дилатацией камер сердца в сочетании с множественными тромбозами, что крайне затруднило установление основного диагноза и спутало направление диагностического поиска. Ситуацию осложняло ограничение спектра инвазивных методов исследований, таких как ангио-МСКТ, ЭМБ, катетеризация правых камер сердца.

Сочетание кардиомиопатии и АФС, по данным зарубежной литературы, встречается редко, не более 1% [4]. Причиной дилатации камер сердца у нашей больной могла быть как дилатационная кардиомиопатия, ранее не диагностированная, так и острый вирусный миокардит. Хотя в дальнейшем, по данным гистологического исследования миокарда, признаков активного миокардита выявлено не было. Ранее генетическое исследование на наследственную патологию свертывающей системы крови позволило исключить врожденную генетическую тромбофилию. Подробный анализ анамнестических и клинических данных в сочетании с лабораторными критериями антифосфолипидного синдрома помог своевременно установить редкое сочетание кардиомиопатии и вторичного АФС, и следовательно, определить правильную лечебную тактику.

На сегодняшний день в литературе не существует общепризнанных международных стандартов по ведению больных с терминальной стадией заболева-

ний сердца и различными формами АФС [1]. Выбор оптимального метода лечения у данной категории пациентов является сложной задачей. Мы столкнулись с рядом проблем. Одной из главных была детская трансплантация сердца, которая фактически отсутствует в нашей стране. Другой проблемой, значительно увеличивающей операционный риск трансплантации, был АФС. Рецидив генерализованных артериальных и венозных тромбозов считается фатальным в периоперационном периоде. Учитывая безысходность ситуации, подходящие антропометрические данные взрослого донора, был сделан выбор в пользу пересадки сердца. Целесообразность данного решения была подтверждена быстрым выздоровлением больной.

В специальной литературе подчеркивается важность проведения антикоагулянтной терапии у реципиентов с АФС сразу и в длительные сроки после трансплантации сердца [5]. Адекватно контролируемая антикоагулянтная терапия в раннем послеоперационном периоде позволила избежать тромбоэмболических осложнений. Мы планируем пролонгированный прием варфарина у данной пациентки, однако его длительность остается для нас открытым вопросом.

Наш клинический случай демонстрирует пример успешного диагностического поиска и правильность выбора метода лечения у пациентки с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром. М: Литтерра, 2004.
2. *Colli A., Mestres C.A., Espinosa G. et al.* Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* January 1. 2010. Vol. 37 (1). P. 154–158.
3. *Ercan D., Leibowitz E., Berman J., Lockshin M.* Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendation // *The J. of Rheumatology.* Vol. 29 (4). P. 843–849.
4. *Cervera R., Piette J.C., Font Y. et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients // *Arthritis. Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 1019.
5. *Richard S. Schofield M.D., Juan M. et al.* Cardiac transplantation in patients with antiphospholipid antibodies // *The J. of Heart and Lung Transplantation.* Vol. 26 (3). March 2007. P. 299–301.

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЗАБРЮШИННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ФОРМИРОВАНИЕМ ДУОДЕНО-ДУОДЕНОАНАСТОМОЗА

*Пинчук А.В., Сторожев Р.В., Балкаров А.Г., Дмитриев И.В., Лазарева К.Е.,
Муслимов Р.Ш., Пинчук Т.П., Селина И.Е., Кудряшова Н.Е.*

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (ТП и ПЖ) – метод выбора в лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной диабетической нефропатией, которая позволяет достигнуть инсулинонезависимости, остановить или существенно замедлить развитие вторичных осложнений сахарного диабета. Одним из важнейших условий успешной трансплантации является адекватное дренирование экзокринного секрета поджелудочной железы. В статье описан первый отечественный опыт забрюшинной сочетанной ТП и ПЖ с ретроперитонеальным формированием дуодено-дуоденоанастомоза.

Ключевые слова: сочетанная забрюшинная трансплантация почки и поджелудочной железы, дуодено-дуоденоанастомоз, дренирование экзокринного секрета.

FIRST NATIONAL EXPERIENCE OF RETROPERITONEAL PANCREAS TRANSPLANTATION WITH THE FORMATION OF DUODENO-DUODENAL ANASTOMOSIS

*Pinchuk A.V., Storozhev R.V., Balkarov A.G., Dmitriev I.V., Lazareva K.E., Muslimov R.S.,
Pinchuk T.P., Selina I.E., Kudryashova N.E.*

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

Simultaneous pancreas-kidney transplantation is a valid therapeutic option for patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and secondary diabetic nephropathy, which enables to achieve an insulin-independent euglycemic state with normalization of glycosylated hemoglobin levels, prevent the secondary complications of diabetes and consequently improve patients, quality of life. There are various transplantation procedures exist. Although pancreas is transplanted because of its endocrine function, one of the main issues, which prevent the successful development of pancreas transplantation, is an exocrine drainage. The aim of this paper was to summarize our first experience of retroperitoneal pancreas transplantation with the formation of duodeno-duodenal anastomosis for enteric drainage.

Key words: retroperitoneal pancreas transplantation, duodeno-duodenostomy, exocrine drainage.

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (ТПиПЖ) – метод выбора в лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 1-го типа, осложненным терминальной диабетической нефропатией. Успешная ТПиПЖ позволяет добиться максимальной медицинской и социальной

реабилитации этой категории больных: ликвидировать уремию, достигнуть инсулинонезависимости, остановить или существенно замедлить развитие вторичных осложнений СД, значительно улучшить качество жизни. По качеству компенсации углеводного обмена ни один из способов инсулинотерапии

Статья поступила в редакцию 29.11.12 г.

Контакты: Дмитриев Илья Викторович – врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы.

Тел. 8 926 414 70 73, **e-mail:** ildmi@mail.ru

не может, разумеется, конкурировать с физиологичной эндогенной секрецией инсулина пересаженной поджелудочной железой (ПЖ), способной моментально реагировать на минимальные изменения концентрации глюкозы крови. Можно сказать, что различные методы инсулинотерапии способны в большей или меньшей степени, но лишь *компенсировать* нарушения углеводного обмена, в то время как адекватно функционирующий трансплантат ПЖ – *нормализовать* его, обеспечивая стабильно-долговременную эугликемию. И это не является преувеличением.

За более чем 45-летнюю историю клинической трансплантации ПЖ (РТх – pancreas transplantation) техника операции многократно модифицировалась. Несмотря на то что донорский орган или его часть в абсолютном большинстве случаев используется ради своей эндокринной функции, одним из важнейших условий успешной трансплантации является адекватное дренирование его экзокринного секрета [1].

Проблему отведения панкреатического сока, вырабатываемого трансплантированной ПЖ, авторы первых РТх, R. Lillehei и W. Kelly, решали следующим образом: при первой РТх Вирсунгов проток ПЖ был попросту перевязан; на второй операции проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки (ДПК) был наглухо ушит, а дистальный – выведен на кожу в качестве дуоденостомы. В дальнейшем R. Lillehei опробовал и другие способы отведения экзокринного секрета: чрескожную дуоденостомию, Y-образную дуоденоюностомию по Roux, панкреатикоэнтеростомию. На начальном этапе он отдавал предпочтение наружному дренированию для возможности раннего обнаружения отторжения ПЖ (путем непосредственной оценки слизистой ДПК, объема и качества панкреатического секрета) и минимизации риска несостоятельности анастомоза. Однако, убедившись в безопасности внутреннего дренирования, впоследствии он предпочел кишечное отведение секрета с формированием Y-образной петли по Roux [2, 3].

В 1971 г. M. Gliedman в Нью-Йорке впервые выполнил РТх с дренированием Вирсунгова протока в нативный мочеточник реципиента после одновременной нефрэктомии. В 1973 г. он же опубликовал результаты четырех сегментарных РТх, где панкреатический проток был анастомозирован с ипсилатеральным мочеточником. Такая методика была разработана, по словам автора, чтобы «избежать интраперитонеальной техники, необходимости использования части ДПК, формирования кишечного анастомоза или продолжительной наружной панкреатической фистулы». Широкого применения эта методика не получила по причине высокой частоты несостоятельности панкреатикоуретероанастомоза,

подтекания секрета с культи ПЖ и необходимости нефрэктомии [2, 3].

Во второй половине 70-х годов были предложены два новых способа отведения панкреатического секрета: открытое дренирование и пломбировка Вирсунгова протока. Обе техники активно изучались на моделях с крупными животными и казались многообещающими. Открытое дренирование (в противоположность лигированию и пломбировке) сохраняет функциональную активность экзокринной панкреатической ткани, а секрет поджелудочной железы абсорбируется брюшиной. Ключом к успешному результату явилось эффективное предотвращение внутрибрюшной контаминации во время операции [2]. Первые РТх с открытым дренированием выполнили M. Bewick в Лондоне в 1976 г., а спустя 2 года – D. Sutherland в Миннеаполисе. В том же 1976 г. в Лионе J.M. Dubernard выполнил РТх, при которой в панкреатический проток дистального фрагмента ПЖ с целью пломбировки инъецировал синтетический полимер *неопрен*. Вплоть до начала 80-х такая техника РТх являлась наиболее популярной в большинстве трансплантационных центров США и Европы.

Помимо указанных выше способов необходимо отметить также методику отведения панкреатического секрета в желчный пузырь, описанную H. Wolfe в 1980 г., и технику желудочного дренирования, предложенную R. Calne в 1984 г. [2, 4].

В 1982 г. H. Sollinger для дренирования экзокринного секрета впервые в клинической практике выполнил панкреатикоцистостомию. Эта техника, по существу, являлась дальнейшим развитием концепции отведения секрета в мочевыделительную систему, предложенной еще M. Gliedman, но соединение сегмента ПЖ с мочевым пузырем технически оказалось значительно проще и надежнее. Авторами был быстро накоплен обширный опыт, а в 1988 г. опубликован отчет о невероятно низкой для того времени частоте хирургических осложнений, особенно несостоятельности панкреатикоцистоанастомоза. Кроме того, уровень амилазы мочи использовался авторами в качестве маркера раннего отторжения трансплантата ПЖ. В 1987 г. D. Nghiem и R. Corgu описали технику дренирования в мочевой пузырь путем формирования анастомоза между ДПК трансплантата ПЖ и мочевым пузырем реципиента. Согласно их концепции, использование ДПК вместо панкреатического протока при формировании анастомоза исключает развитие стеноза последнего. Эта хирургическая техника оставалась наиболее востребованной в большинстве трансплантационных центров вплоть до середины 90-х и отчасти не потеряла своей актуальности по сей день [3].

Во второй половине 90-х гг. концепция энтерального отведения секрета трансплантированной ПЖ,

как наиболее физиологичного способа дренирования, была переосмыслена. В связи с появлением новых антибактериальных и иммуносупрессивных препаратов снизились частота инфекционных осложнений и риск развития отторжения ПЖ. Кроме того, осложнения, нередко развивающиеся при пузырьном дренировании (тяжелые рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, гематурия, ацидоз, дегидратация), требовали конверсии пациентов на кишечный дренаж в 10–15% случаев. В настоящее время именно трансплантация панкреатодуоденального комплекса (ПДК) с кишечным отведением панкреатического секрета является общепризнанным и повсеместно используемым методом трансплантации ПЖ [1]. Пузырный способ дренирования на сегодняшний день традиционно используется лишь в единичных трансплантационных центрах.

В нашей стране накоплен пока еще небольшой опыт ТПиПЖ. В РНЦХ им. Б.В. Петровского, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и Краснодарской ККБ № 1 им. С.В. Очаповского при РТх преимущественно используется кишечное дренирование, в НФЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова – пузырьный способ отведения панкреатического сока. В 2011 г. мы впервые использовали технику забрюшинной сочетанной ТПиПЖ с ретроперитонеальным формированием дуодено-дуоденоанастомоза, как наиболее физиологичного и практичного, на наш взгляд, варианта кишечного дренирования [5–9].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ТЕХНИКИ ОПЕРАЦИИ

Пациентка К., 31 год, была госпитализирована в отделение трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с диагнозом: сахарный диабет I типа, тяжелого течения, субкомпенсация, осложненный диабетической нефропатией в стадии терминальной хронической почечной недостаточности (ХБП 5-й ст. по NKF-K/DOQI), заместительная почечная терапия перитонеальным диализом с 2008 г., вторичная контролируемая артериальная гипертензия, диабетическая полинейропатия, энтеропатия, микроангиопатия, ретинопатия III степени.

Впервые СД у больной был выявлен в возрасте 10 лет с незамедлительным началом инсулинотерапии. В возрасте 23 лет обнаружено повышение уровня креатинина крови, поставлена на учет у нефролога. В течение 5 лет наблюдалось постепенное прогрессирование диабетической нефропатии, в 2008 г. диагностирована терминальная стадия ХПН, имплантирован катетер Тенкхофа, начата заместительная почечная терапия перитонеаль-

ным диализом. С 2008 г. находилась в листе ожидания ТПиПЖ нашего института.

29.10.2011 года больной была выполнена сочетанная ТПиПЖ. Донор – мужчина 24 лет, умерший вследствие черепно-мозговой травмы, не совместимой с жизнью. Смерть мозга констатирована коллегиально, спустя 26 часов наблюдения в ОРИТ. Несовместимость по HLA-антигенам (mismatch) – A, B, B, Dr, Dr. Прямой перекрестный лимфоцитотоксический тест (cross-match) – отрицательный.

Визуальная оценка ПЖ на этапе эксплантации – орган обычного размера и структуры, бледно-розового цвета, без признаков интерстициального отека до и после холодовой перфузии. По стандартной методике проведено изъятие трансплантата ПЖ с культей (подковой) ДПК, почечного трансплантата. Анатомическое строение основных секреторно-сосудистых элементов обоих органов – стандартное. Выполнена срединная лапаротомия, первым этапом отсепарована брюшина левой подвздошной области, выделены левые подвздошные сосуды. Сформированы сосудистые анастомозы между почечной артерией и наружной подвздошной артерией, веной почечного аллотрансплантата (ПАТ) и наружной подвздошной веной реципиента по типу «конец в бок». После пуска кровотока ПАТ приобрел физиологический тургор, равномерно окрасился в розовый цвет, по мочеточнику – отделение мочи в замедленном темпе. Пульсация почечной артерии удовлетворительная, венозный отток не нарушен. Сформирован антирефлюксный неоуретероцистоанастомоз по Witzel–Sampson–Lich. Забрюшинное пространство дренировано, восстановлена целостность брюшины над нефротрансплантатом. Вторым этапом выполнена трансплантация ПЖ. После стандартной предоперационной обработки ПДК имеет одну артерию без площадки (пластика arteria lienalis et arteria mesenterica superior с формированием общего устья с помощью донорского сосудистого аллопротеза), одну воротную вену, без площадки, укороченную подкову ДПК. Выполнена мобилизация восходящей ободочной кишки по Кохеру, выделены нисходящая и нижняя горизонтальная части ДПК реципиента, передняя поверхность инфраренальной части нижней полой вены (НПВ), правая общая подвздошная артерия. Сформированы анастомозы общего артериального ствола ПДК с правой общей подвздошной артерией реципиента, воротной вены ПДК с НПВ по типу «конец в бок». После пуска кровотока ПЖ приобрела физиологический тургор и цвет, пульсация обеих артерий железы удовлетворительная, венозный отток не нарушен (рис. 1). Двухрядным непрерывным швом по типу «бок в бок» между сегментом двенадцати-

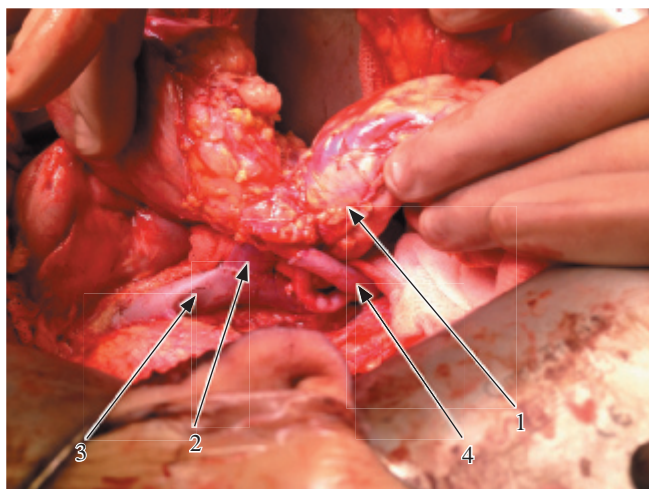


Рис. 1. Реваскуляризация трансплантата поджелудочной железы (1). Воротная вена (2), нижняя полая вена (3), общее артериальное соустье *arteria lienalis et arteria mesenterica superior* (4)

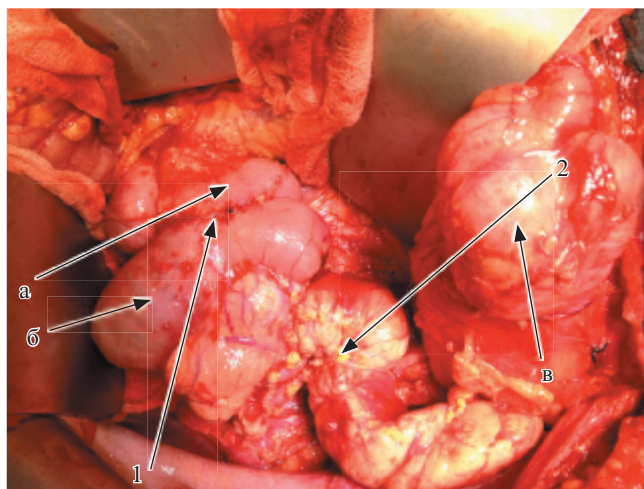


Рис. 2. Сформированный дуодено-дуоденоанастомоз (1): а – двенадцатиперстная кишка реципиента; б – двенадцатиперстная кишка ПДК; в – мобилизованная восходящая ободочная кишка. Укладка трансплантата в забрюшинном пространстве (2)

типерстной кишки ПДК и нижней горизонтальной частью ДПК реципиента наложено межкишечное соустье диаметром 5 см. При этом отмечалось обильное выделение прозрачного панкреатического секрета из просвета донорской ДПК. ПДК уложен в оптимальной позиции – головка железы ориентирована краниально, хвост низведен каудально (рис. 2). Ложе трансплантата дренировано 3 полиперфорированными ПВХ-трубками, целостность париетальной брюшины над ПДК восстановлена. Область малого таза дренирована, лапаротомная рана послойно ушита.

До операции пациентка *per os* приняла адваграф (5 мг) и селлсепт (1000 мг). Интраоперационно в/в был введен симулект (20 мг), солумедрол (500 мг перед реваскуляризацией ПАТ, 250 мг – перед ДПК). После операции с целью иммуносупрессии пациентка получала адваграф (целевая концентрация – 10 нг/дл), селлсепт (2000 мг/сут в течение 2 недель, с 14-х суток – 1000 мг/сут), стероидные гормоны (метипред в/в 250 мг в 1–3-е сутки, с 4-х суток – преднизолон *per os*, 20 мг/сут со снижением дозы на 5 мг каждые 14 дней). Для угнетения экзокринной функции ПЖ использовали соматостатин. Интраоперационно начали постоянную в/в инфузию октреотида по следующей схеме: 3 дня – 12 мг/сут, далее – 10 и 8 мг/сут, в 5–9-е сутки – по 2 мг п/к 3 раза/сут, с 10-х суток октреотид был отменен. С целью антимикробной профилактики в течение 10 дней пациентка получала тиенам и метрогил (по 1,5 г/сут), далее бисептол (960 мг/сут – 14 дней; 480 мг/сут – с 15-го дня). Для профилактики оппортунистической вирусной инфекции с 10-х суток в течение 3 недель в/в вводили ганцикловир (250 мг/сут).

В раннем послеоперационном периоде отмечена медленная функция обоих трансплантатов: нормализация уровня азотемии на 5-е послеоперационные сутки; с момента реваскуляризации ПЖ экзогенный инсулин был отменен, и до настоящего времени уровень глюкозы крови не превышает 11 ммоль/л вне зависимости от приема пищи.

Для контроля уровня гликемии использовали глюкометр Accu-Chek Performa Nano, данные глюкометра были обработаны с помощью Accu-Chek Smart Pics. В исходе недельного мониторинга (n = 39 измерений) были получены следующие результаты: уровень гликемии находился в пределах 3,9–9,9 ммоль/л (в среднем – 6,6 ммоль/л), целевой диапазон составлял 4,0–7,8 ммоль/л, эпизоды выше целевого диапазона отмечались через 1 час после приема пищи (рис. 3, 4 и табл. 1). Отметим, что уровень гликемии натощак всегда находился в пределах нормальных значений. После приема пищи отмечался умеренный подъем гликемии с последующим его снижением до нормальных показателей в течение 2 часов, что соответствует удовлетворительной функции трансплантата и адекватному выбросу инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови.

Таблица 1

Результаты измерений глюкозы крови, ммоль/л

Анализ результатов, n	39
Максимум	9,9
Среднее значение BG (MBG)	6,6
Стандартное отклонение (SD)	1,7
Минимум	3,9
Частота измерения уровня BG	5,6 (5,6)
Целевой диапазон	4,0–7,8

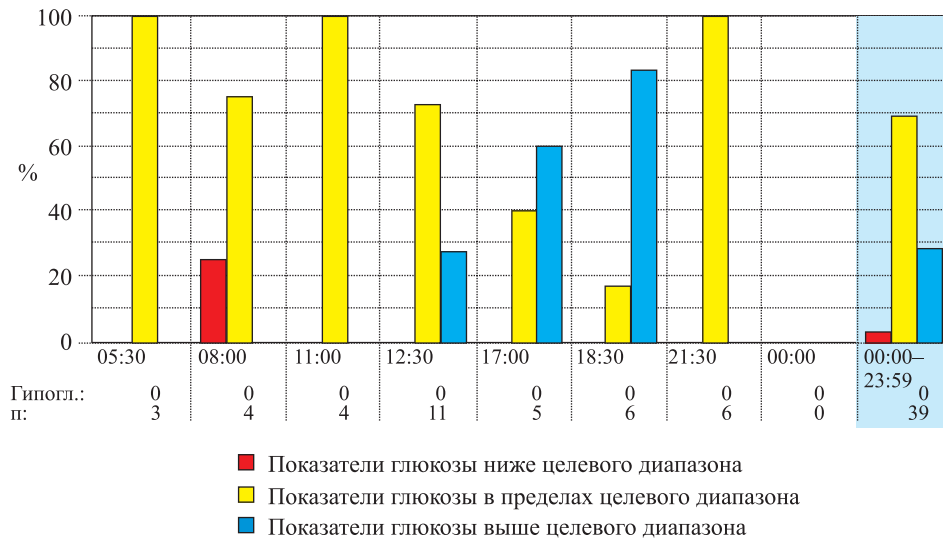


Рис. 3. Графики диапазонов глюкозы крови в зависимости от времени суток

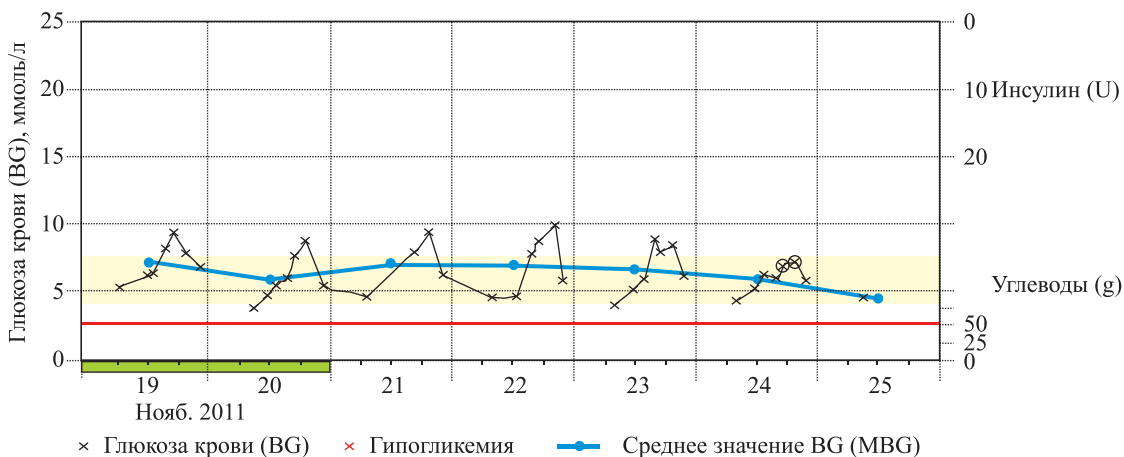


Рис. 4. Динамика изменения уровня глюкозы крови за исследуемый период

На 38-е сутки после РТх для оценки состояния трансплантатов была выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием (Отпират 370 – 100,0). На КТ выявлен забрюшинно расположенный ПДК с краниальной ориентацией головки (рис. 5), структура паренхимы диффузно неоднородная за счет умеренного отека стромы, Вирсунгов проток не расширен. Отмечено адекватное функционирование кишечного анастомоза без признаков стеноза, компрессии ДПК реципиента и отека стенок донорской ДПК. Нефротрансплантат расположен в левой подвздошной области, ворота ориентированы медиально, признаков отека паренхимы не отмечено, жидкостные скопления в ложе трансплантата отсутствуют. Дифференцировка между корковым и мозговым слоями ПАТ сохранена, чашечно-лоханочная система не расширена (рис. 6).

Для оценки состояния кишечного анастомоза, его проходимости и состояния слизистой, а также слизистой верхних отделов ЖКТ на фоне про-

водимой иммуносупрессивной терапии пациентке неоднократно выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Исследование проводилось под местной анестезией с использованием эндоскопа фирмы «Olympus» GIF-Q 160. На 16-е сутки после РТх отмечены признаки предрасполагающей диабетической гастропатии, признаков стеноза дуодено-дуоденоанастомоза не обнаружено, выявлена картина язвенного анастомозита – дефект 2,0 × 0,5 см, глубиной до 0,2 см с фибрином и вкраплением соляно-кислого гематина в дне (рис. 7), в связи с чем усилена противоязвенная терапия. При контрольной ЭГДС (на 23-и сутки) отмечена положительная динамика в виде уменьшения размера язвенного дефекта анастомоза до 1,0 × 0,3 см, глубиной до 0,1 см с плотным фибрином в дне (рис. 8). Эндоскопическая картина на 39-й день после операции: отмечено полное рубцевание язвенного дефекта дуодено-дуоденоанастомоза, единичная плоская грануляция до 0,2 см в диаметре (рис. 9).

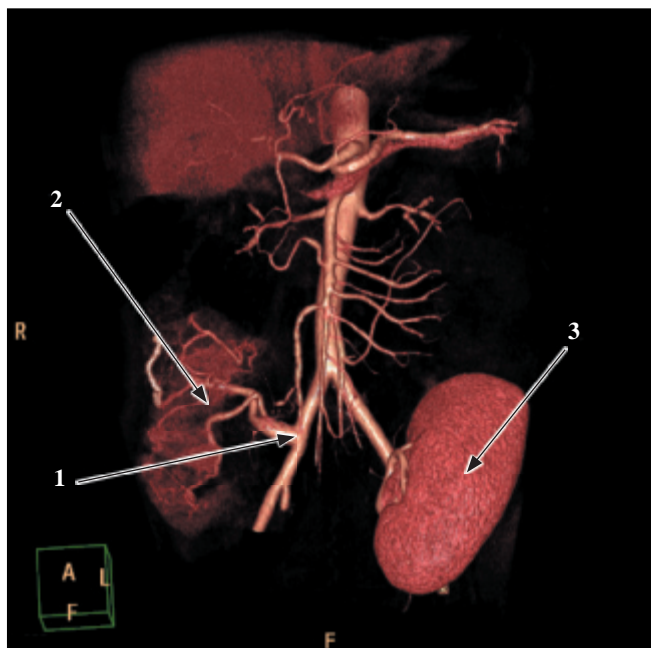


Рис. 5. Анастомоз общей подвздошной артерии реципиента с общим артериальным соустьем *arteria lienalis et arteria mesenterica superior* (1) трансплантата ПЖ (2); нефротрансплантат (3)



Рис. 6. Нефротрансплантат (1); чашечно-лоханочная система (2) не расширена. Накопление контраста в мочевом пузыре (3)



Рис. 7. ФЭГДС на 16-е сутки с момента операции. Язвенный анатомозит (1) дуодено-дуоденоанастомоза (2)

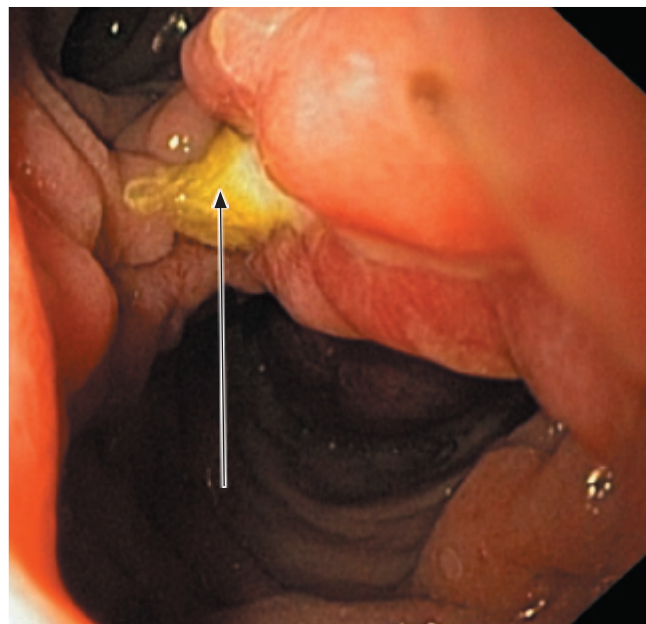


Рис. 8. Контрольная ФЭГДС на 23-и сутки с момента операции. Уменьшение размеров язвенного дефекта анастомоза

Для оценки моторной функции ЖКТ после формирования дуодено-дуоденоанастомоза, спустя месяц после операции была выполнена контрастная рентгеноскопия желудка и ДПК. В результате оценки пассажа бариевой взвеси по ЖКТ отмечено отсутствие признаков стеноза кишечного анастомоза, адекватная моторная функция желудка, тонкого и толстого кишечника и сегмента донорской ДПК (рис. 10 а, б).

Для оценки перфузии и фильтрационно-экскреторной функции ПАТ дважды выполняли динамическую ангиофросцинтиграфию с радиофармпрепаратом (РФП)^{99m}Tc-пентатех (175 МБк в/в, лучевая нагрузка – 0,9 мЗв). Уже при первом радионуклидном исследовании на 18-е сутки после трансплантации количественные показатели (табл. 2) перфузии (рис. 11 а, б) и фильтрации (в норме индекс перфузии по Hilson не превышает

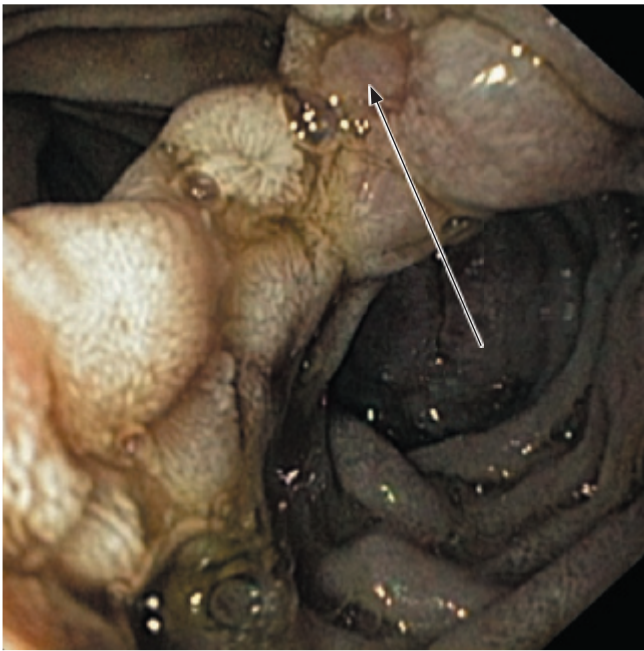


Рис. 9. Контрольная ФЭГДС на 39-е п/о сутки. Полное рубцевание язвенного дефекта

220, а T_{max} составляет 3–5 мин) были удовлетворительными (рис. 11 в, г), но имело место умеренное нарушение экскреции, выражающееся в удлинении времени полувыведения РФП на ренограмме (норма до 15 мин) при своевременном проявлении мочевого пузыря (в норме – 3–5 мин). При повторном исследовании на 24-е сутки отмечалась выраженная положительная динамика (рис. 12) с практически полным восстановлением всех функций трансплантата (табл. 2).

Таким образом, первый отечественный опыт забрюшинной трансплантации почки и поджелудочной железы может быть признан успешным. Кроме более гладкого течения послеоперационного периода при забрюшинной локализации поджелудочной железы формирование дуодено-дуоденоанастомоза, на наш взгляд, имеет ряд потенциальных преимуществ по сравнению с общепринятыми методиками. Это, в первую очередь, возможность эндоскопической оценки состояния кишечного анастомоза, своевременной диагностики и лечения таких осложнений, как несостоятельность,

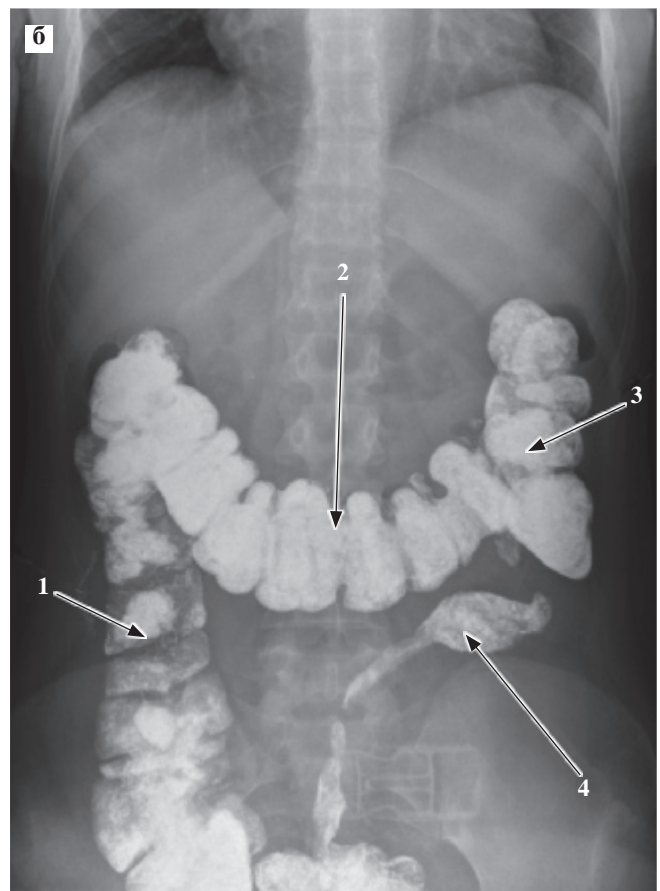
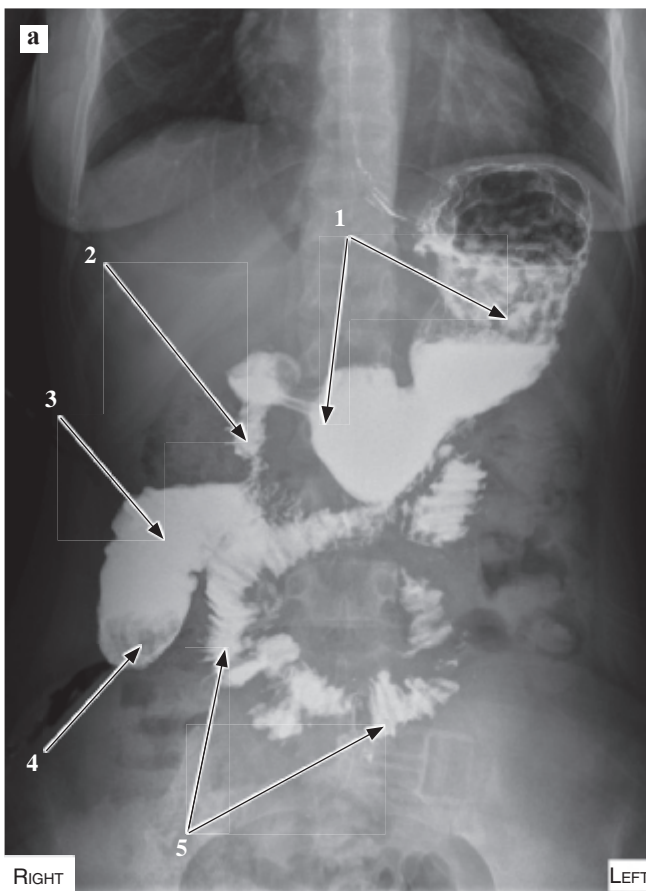


Рис. 10. Обзорная рентгенография органов брюшной полости: а – через 2 часа после начала исследования – контрастируется желудок (1), нисходящая часть собственной двенадцатиперстной кишки (2), участок двенадцатиперстной кишки панкреато-дуоденального комплекса (3) с дефектом наполнения – инвагинированная внутрь культи (4), тонкий кишечник (5); б – через 24 часа после начала исследования – контрастируются все отделы толстого кишечника: восходящая (1), поперечная (2) и нисходящая части (3) ободочной кишки, сигмовидная кишка (4)

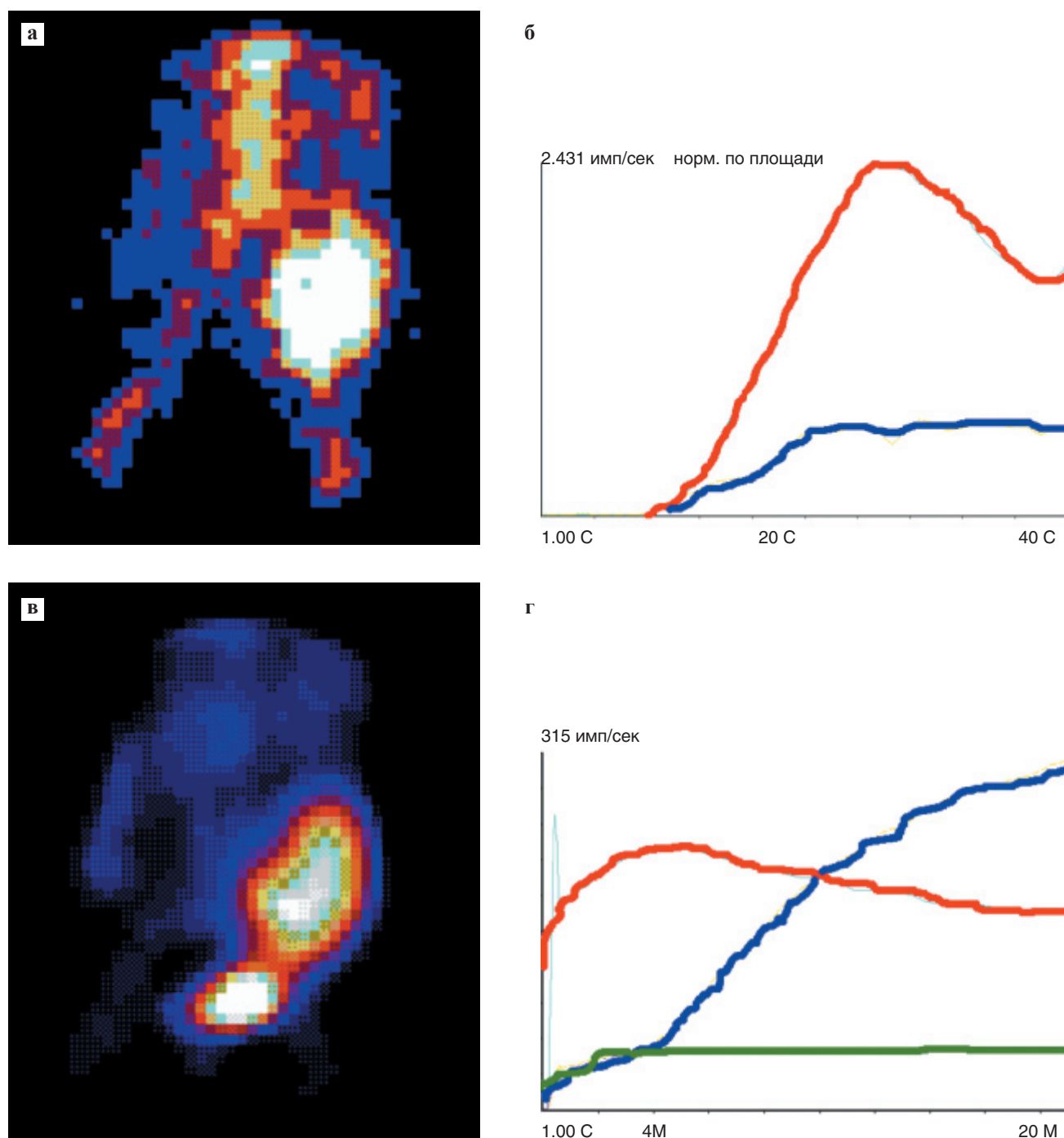


Рис. 11. Ангионеврофосцинтиграфия на 7-е сутки: а – суммарное изображение подвздошных артерий и почечного трансплантата с удовлетворительным включением РФП в почку в гемодинамической фазе; б – нормализованные кривые, построенные с области почки и подвздошной артерии для подсчета индекса перфузии по Nilson (индекс в диапазоне нормы); в – суммарное изображение почечного трансплантата и мочевого пузыря в паренхиматозной фазе; г – ренограмма с удовлетворительным фильтрационным и замедленным экскреторным сегментами, кривые с области мочевого пузыря и экстраренального фона

Таблица 2

Динамика изменений количественных показателей функции трансплантата по данным сцинтиграфии

Дата	Индекс перфузии (по Nilson)	Индекс фильтрации	T max (мин)	T½ (мин)	Коэффициент выведения пузырь/почка	Время появления мочевого пузыря (мин)
16.11.11	100,9	9,4	5,0	26,0	1,6	5
22.11.11	129,8	9,2	2,3	7,7	2,3	3

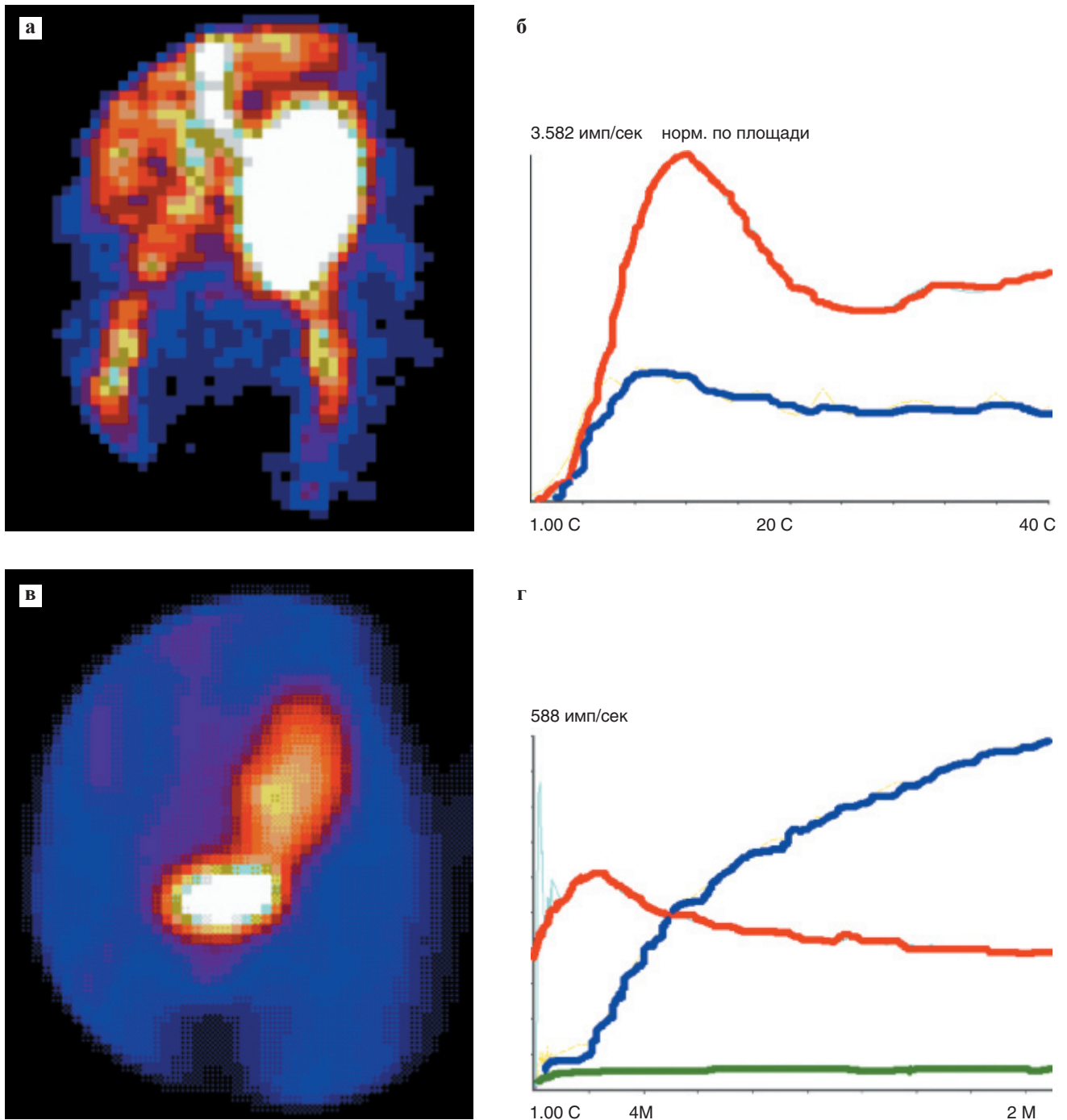


Рис. 12. Ангионеврофосцинтиграфия спустя 2 недели: а – суммарное изображение подвздошных артерий и трансплантата с интенсивным включением РФП в гемодинамической фазе; б – нормализованные кривые, построенные с области почки и подвздошной артерии для подсчета индекса перфузии по Nilson (индекс в норме); в – суммарное изображение трансплантата и мочевого пузыря в паренхиматозной фазе с интенсивным захватом и хорошим выведением РФП; г – ренограмма и кривая с области мочевого пузыря с нормальными количественными показателями фильтрации, экскреции и минимальным экстрауренальным фоном

кишечное кровотечение, язвенный анастомозит. Также возможно оценить состав панкреатического секрета, определить состояние слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки, выполнить ее биопсию и чрескишечную эндоскопическую биопсию паренхимы поджелудочной железы для диагностики отторжения. Кроме того, имеется

потенциальная возможность при необходимости проводить корректирующие эндоскопические вмешательства на большом дуоденальном сосочке. Дальнейшую реализацию программы трансплантации поджелудочной железы в нашем институте мы связываем именно с внедрением описанной хирургической техники.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Robert J. Corry, R. Shapiro. Pancreatic Transplantation // Informa Healthcare. 2007. P. 19–31, 47–55.
2. Nadey S. Hakim, Robert J. Stratta, Derek Gray, Peter Friend and Alan Coleman. Pancreas, islet, and stem cell transplantation for diabetes, second edition // Oxford university press. 2010. P. 1–19, 111–137.
3. Rainer W.G. Gruessner, David E.R. Transplantation of the pancreas // Sutherland. Springer. 2004. P. 39–69, 111–267.
4. Linhares M.M., Beron R.I., Gonzalez A.M. et al. Duodenum-stomach anastomosis: a new technique for exocrine drainage in pancreas transplantation // J. of gastrointestinal surgery. 2012. Vol. 16 (5). P. 1072–1075.
5. Hummel R., Langer M., Wolters H.H., Senninger N., Brockmann J.G. Exocrine drainage into the duodenum: a novel technique for pancreas transplantation // Transplant International. 2008. Vol. 21 (2). P. 178–181.
6. De Roover A., Detry O., Coimbra C., Squifflet J.P., Honoré P., Meurisse M. Exocrine pancreas graft drainage in recipient duodenum through side-to-side duodeno-duodenostomy // Transplant. International. 2008. Vol. 21 (7). P. 707.
7. Kuo P.C., Johnson L.B., Schweitzer E.J., Bartlett S.T. Simultaneous pancreas/kidney transplantation—a comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions // Transplantation. 1997 Jan. Vol. 63 (2). P. 238–243.
8. Liu B., Ming C.S., Zeng F.J., Sha B., Chen Z.S., Chen Z.H., Chen S. Simultaneous pancreas-kidney transplantation with modified enteric drainage of exocrine pancreatic secretion // Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International. 2004 May. Vol. 3 (2). P. 183–187.
9. Ming C., Zeng F., Chen Z. et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation with enteric drainage of exocrine secretions // Chinese Med. J. 2003. Vol. 116 (4). P. 573–576.
10. Freund M.C., Steurer W., Gassner E.M. et al. Spectrum of imaging findings after pancreas transplantation with enteric exocrine drainage: Part 1, posttransplantation anatomy // Am. J. of Roentgenology. 2004. Vol. 182 (4). P. 911–917.
11. Freund M.C., Steurer W., Gassner E.M. et al. Spectrum of imaging findings after pancreas transplantation with enteric exocrine drainage: Part 2, posttransplantation complications // Am. J. of Roentgenology. 2004. Vol. 182 (4). P. 919–925.
12. Lall C.G., Sandrasegaran K., Maglinte D.T., Fridell J.A. Bowel Complications Seen on CT After Pancreas Transplantation with Enteric Drainage // Am. J. of Roentgenology. 2006. Vol. 187 (5). P. 1288–1295.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ДВА СЛУЧАЯ ИЗ ПРАКТИКИ)

Дзядзько А.М.¹, Катин М.Л.¹, Руммо О.О.¹, Щерба А.Е.¹, Сантоцкий Е.О.¹, Минов А.Ф.¹, Гурова М.Ю.¹, Чугунова О.А.¹, Слободин Ю.В.¹, Зубрицкий С.М.¹, Авдей Л.Л.²

¹ РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ «9-я городская клиническая больница»,

² УЗ «Минский городской диагностический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ) – редкое, но крайне тяжелое осложнение после ортотопической трансплантации печени. Причина ЦПМ до настоящего времени точно не определена. Тем не менее быстрая коррекция гипонатриемии рассматривается как основной этиологический фактор. В настоящей статье нами представлены два клинических случая ЦПМ у пациентов, подвергшихся ортотопической трансплантации печени. Мы также обсуждаем патофизиологию, эпидемиологию, клиническую картину, способы лечения и меры профилактики ЦПМ.

Ключевые слова: гипонатриемия, центральный понтинный миелолиз, трансплантация печени.

CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION (TWO CASE REPORTS)

Dzyadzko A.M.¹, Katin M.L.¹, Rummo O.O.¹, Shcherba A.E.¹, Santotsky E.O.¹, Minov A.F.¹, Gurova M.Y.¹, Chugunova O.A.¹, Slobodin Y.V.¹, Zubritsky S.M.¹, Avdei L.L.²

¹ Republican Research and Practice Centre «Tissue and Organ Transplantation», Minsk State Clinical Hospital № 9, Minsk, Republic of Belarus

² Minsk Consulting and Diagnostic Center, Minsk, Republic of Belarus

Central pontine myelinolysis (CPM) is the rare, but extremely severe complication after orthotopic liver transplantation. The reason for CPM is currently not precisely defined. However, the rapid correction of hyponatremia is considered as the main etiological factor. In this paper we present two clinical cases of CPM in patients underwent orthotopic liver transplantation. We also discuss the pathophysiology, epidemiology, clinical presentation, treatment options and preventive measures of CPM.

Key words: hyponatremia, central pontine myelinolysis, liver transplantation.

Ортотопическая трансплантация печени является методом выбора для лечения многих острых и хронических заболеваний печени в их конечной стадии, а также некоторых случаев первичных злокачественных новообразований печени. С увеличением количества выполняемых операций стали накапливаться данные о множестве различных осложнений данного вмешательства, в том числе и неврологических. Центральный понтинный миели-

нолиз (ЦПМ) – редкое и тяжелое неврологическое осложнение, характеризующееся острой центральной демиелинизацией нейронов моста [11]. ЦПМ был впервые описан в 1959 году у пациентов с алкогольным анамнезом и нарушением алиментарного статуса [1]. Первое описание ЦПМ после трансплантации печени датировано 1978 годом [18]. В данной статье мы сообщаем о двух пациентах с диагнозом ЦПМ после ортотопической трансплан-

Статья поступила в редакцию 24.01.13 г.

Контакты: Дзядзько Александр Михайлович, Долгиновский тракт, 50–112, Минск, Республика Беларусь
Тел. +375 29 613 71 56, e-mail: 2726996@gmail.com

тации печени, а также рассматриваем вероятные причины данного осложнения, его симптоматику, меры терапевтического воздействия и профилактики.

СЛУЧАЙ 1

Пациентка Б., 17 лет, доставлена в клинику санитарным транспортом из областного центра (300 км) в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «фульминантный гепатит неуточненной этиологии». При поступлении тяжесть состояния была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности. Имели место фульминантная печеночная недостаточность (3 критерия King’s College Hospital [22]), острая печеночная энцефалопатия IV степени (West Haven criteria [9]), гепаторенальный синдром, острый респираторный дистресс-синдром. Лабораторные показатели перед операцией: общий билирубин 590 мкмоль/л, прямой билирубин 325 мкмоль/л, АСТ 365 Ед./л, АЛТ 110 Ед./л, лактат 4,5 ммоль/л, фибриноген 0,6 г/л, ПТИ 20%, тромбоциты $30 \times 10^9/л$, INR 4,0, натрий 130 ммоль/л. При проведении компьютерной томографии были выявлены признаки внутричерепной гипертензии без очагового поражения головного мозга. Спустя 13 часов после поступления по жизненным показаниям была проведена трансплантация печени от донора со смертью мозга. Макроскопическая картина нативной печени во время операции (мелкоузловой цирроз) не подтвердила первоначального диагноза фульминантного гепатита. Достоверно установить этиологию печеночной недостаточности представилось возможным только после проведения гистологической экспертизы печени и получения результатов генетического анализа реципиента (гетерозиготное носительство мутации Н1069Q гена АТР7В). Причиной фульминантной печеночной недостаточности послужила болезнь Вильсона–Коновалова. Контроль биохимических показателей проводился рутинно в

течение всего времени госпитализации (табл. 1). Перед операцией концентрация натрия составила 130 ммоль/л, после операции – 156 ммоль/л, в конце первых послеоперационных суток – 163 ммоль/л. Послеоперационный режим иммуносупрессии включал в себя назначение базиликсимаба в дозе 20 мг в нулевые и четвертые сутки послеоперационного периода, микофеноловой кислоты 1000 мг в день с четвертых суток после операции, такролимуса в стартовой дозе 2 мг в день до достижения целевой концентрации 5–8 нг/мл и стероидов по индивидуальной схеме. Концентрация такролимуса в течение первой недели после операции составила от 2,4 до 6 нг/мл. На вторые послеоперационные сутки у пациентки возникло сверхострое гуморальное отторжение трансплантата. Интенсивная терапия данного осложнения включила в себя: 1) три процедуры плазмафереза в количестве 8500 мл суммарно, или более 3,5 объема циркулирующей плазмы пациентки; 2) пульс-терапию стероидами 1000 мг в сутки в течение трех дней; 3) ритуксимаб в дозе 600 мг однократно. Терапия была эффективной и уже спустя сутки привела к снижению маркеров повреждения печени и билирубина и улучшению коагуляционного статуса пациентки (табл. 1). Через 72 часа после операции наметилась положительная неврологическая динамика: уровень сознания восстановился до ясного, постепенно стали уменьшаться степень полинейропатии и моторные нарушения; однако искусственная вентиляция легких была продолжена по причине сохраняющейся дыхательной недостаточности. С 3-х по 7-е сутки послеоперационного периода отмечались положительная клиническая динамика и динамика лабораторных показателей. Однако на седьмые сутки послеоперационного периода появились сонливость, тетрапарез, бульбарные нарушения, офтальмоплегия. На восьмые послеоперационные сутки по причине стойкого неврологического дефицита, паренхиматозной дыхательной недостаточности пациентке была выполнена трахеостомия. Диагноз ЦПМ был

Таблица 1

Основные показатели биохимического анализа и свертываемости крови пациентки Б. (0–7-е сутки послеоперационного периода)

Лабораторный показатель	Сутки после операции				
	До операции	0	1	3	7
Na ⁺ , ммоль/л	130	156	163	152	144
Билирубин общий, мкмоль/л	590	193	259	354	265
Билирубин прямой, мкмоль/л	325	155	132	266	110
АСТ, Ед./л	365	561	5694	1029	116
АЛТ, Ед./л	110	211	2704	1670	182
Лактат, ммоль/л	4,5	4,1	1,7	2,9	2,4
Фибриноген, г/л	0,6	1,2	1,7	1,2	3,4
INR	4,0	2,7	2,2	1,3	0,95
Такролимус, нг/л	–	–	2,4	4,4	5,9

подтвержден магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга (рис. 1 и 2) на 10-е сутки послеоперационного периода, при проведении которой были выявлены симметричные очаги демиелинизации с повышенной интенсивностью в T_2 -режиме в зоне моста головного мозга. Назначенная интенсивная терапия: 1) плазмаферез в количестве трех процедур с суммарным объемом замещенной плазмы 7500 мл; 2) пульс-терапия стероидами 1000 мг в сутки в течение 3 дней; 3) иммуноглобулин 5 г Веноиммуна в сутки в течение 5 дней; 4) нейропротекторная терапия цитиколином 1000 мг в сутки в течение 14 дней. На 23-и сутки наступило улучшение неврологического статуса – восстановились движения в конечностях, исчезли бульбарные расстройства. Через 73 дня после операции пациентка в ясном сознании, без неврологического дефицита и с хорошей функцией печени была выписана из клиники для амбулаторного лечения.

СЛУЧАЙ 2

Пациентка А., 51 год, с диагнозом «цирроз печени вирусной С этиологии, внутрипеченочная форма портальной гипертензии, гепаторенальный синдром, MELD 17». При предоперационной оценке были выявлены следующие лабораторные измене-

ния: общий билирубин 754 мкмоль/л, прямой билирубин 356 мкмоль/л, АСТ 120 Ед./л, АЛТ 125 Ед./л, фибриноген 0,7 г/л, ПТИ 37%, тромбоциты 56×10^9 /л, INR 2,5, натрий 118 ммоль/л. В феврале 2011 г. пациентке была проведена ортотопическая трансплантация печени от донора со смертью мозга. Контроль электролитов проводился на протяжении всего периоперационного периода (табл. 2). Непосредственно после операции концентрация натрия составила 131 ммоль/л, по окончании первых суток после операции – 139 ммоль/л. Послеоперационный режим иммуносупрессии проводился по общепринятой в клинике схеме и включал в себя назначение базиликсимаба в дозе 20 мг в нулевые и четвертые сутки послеоперационного периода, микофеноловой кислоты 1000 мг в день с четвертых суток после операции, такролимуса в стартовой дозе 2 мг в день до достижения целевой концентрации 5–8 нг/мл и стероидов по индивидуальной схеме. Концентрация такролимуса в раннем послеоперационном периоде колебалась в пределах от 4,1, до 7,2 нг/мл. Через 10 часов после операции восстановились сознание и стабильные витальные функции. До 3-х послеоперационных суток отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика. На 3-и послеоперационные сутки были отмечены расстройства когнитивно-

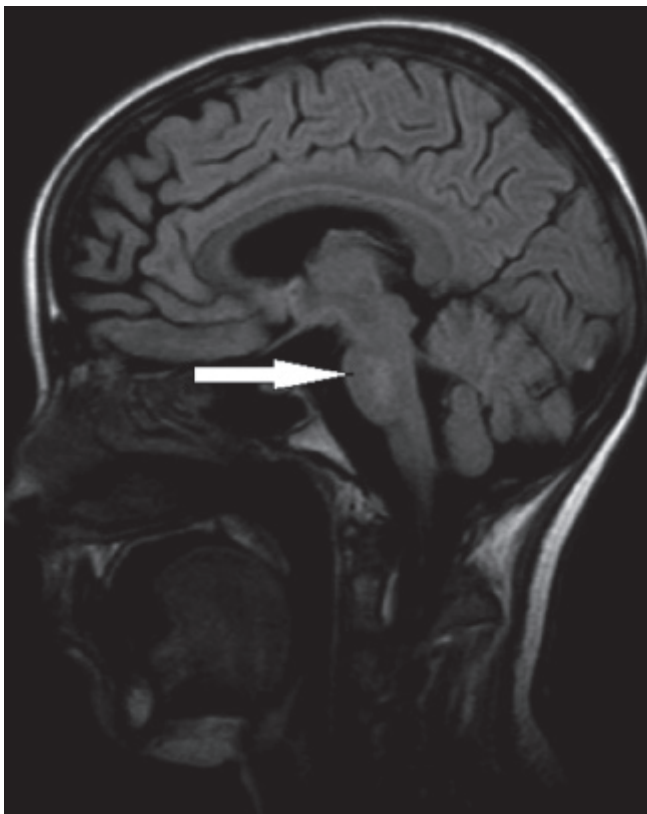


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Б. Гиперинтенсивная в режиме T_2 зона неправильной формы в области моста головного мозга

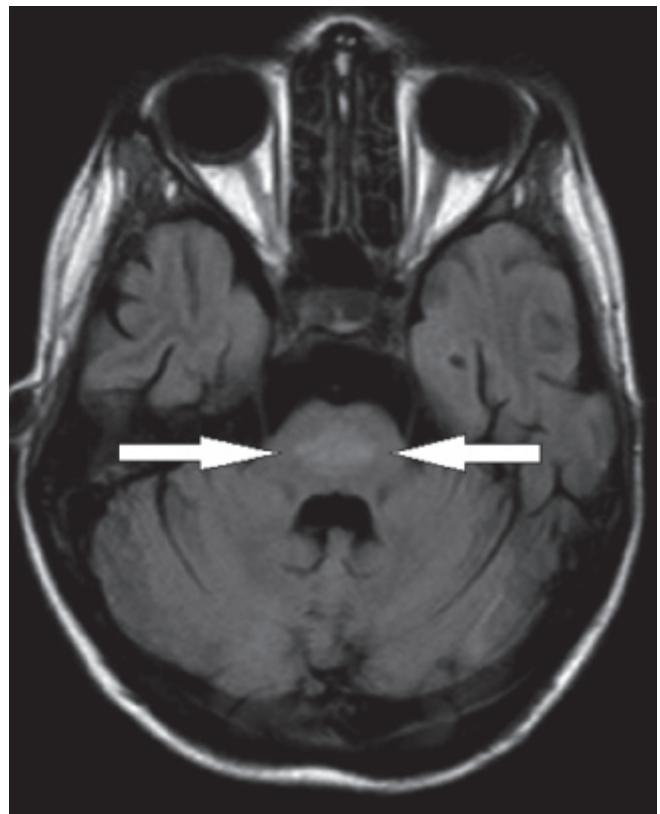


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Б. Симметричное поражение моста головного мозга в виде гиперинтенсивного в режиме T_2 очага демиелинизации

Таблица 2

Основные показатели биохимического анализа и свертываемости крови пациентки А. (0–7-е сутки послеоперационного периода)

Лабораторный показатель	Сутки после операции				
	До операции	0	1	3	7
Na ⁺ , ммоль/л	118	131	139	137	138
Билирубин общий, мкмоль/л	754	256	364	221	191
Билирубин прямой, мкмоль/л	356	168	197	132	98
АСТ, Ед./л	120	975	546	421	135
АЛТ, Ед./л	125	745	428	279	93
Лактат, ммоль/л	2,5	3,1	2,2	1,9	0,9
Фибриноген, г/л	0,7	1,8	1,4	2,2	3,4
INR	2,5	2,9	3,4	1,6	1,3
Такролимус, нг/л	–	–	2,6	4,1	7,2

го статуса в виде нарушения ориентации в личности и пространстве. С 7-х суток после операции появился тремор конечностей, возникли нарушения движений по типу периферической полинейропатии, дисфагия и дизартрия. Проведенная компьютерная томография головного мозга на 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода не позволила провести дифференциальную диагностику этого неврологического осложнения. С учетом анамнеза и клинической картины данные явления были расценены как дисметаболические энцефалопатия и периферическая полинейропатия. Назначенная курсом в течение 7 дней нейропротекторная терапия

цитиколином 1000 мг в сутки, актовегином 800 мг в сутки не принесла улучшения клинической картины. После проведения МРТ-исследования головного мозга (рис. 3 и 4) на 14-е послеоперационные сутки была визуализирована сходная с первым клиническим случаем картина поражения моста головного мозга, что подтвердило предположенный ранее диагноз ЦПМ. Были назначены курсы пульс-терапии стероидами 1000 мг в день и плазмафереза в количестве 3 процедур с суммарным объемом замещенной плазмы 6300 мл, в прежнем объеме продолжена

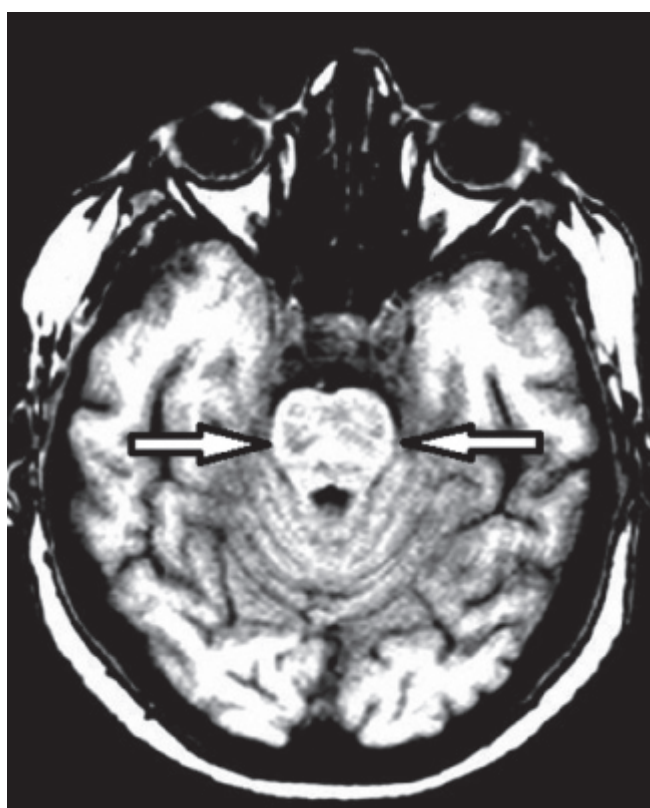


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки А. Симметричные участки демиелинизации неправильной формы с локализацией в области моста головного мозга

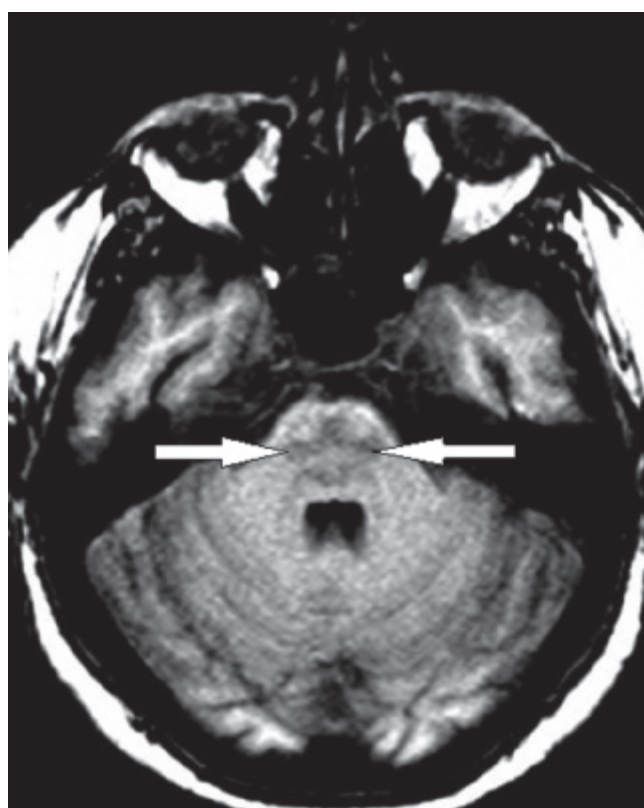


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки А. Зона неправильной формы в области моста головного мозга с повышенной интенсивностью в режиме T₂

нейропротекторная терапия. На 22-е сутки после операции отмечилась положительная динамика: исчезли нарушения когнитивного статуса, дисфагия, дизартрия. Через 31 день после операции пациентка была переведена в отделение трансплантации, а на 38-е послеоперационные сутки выписана из центра для амбулаторного наблюдения без когнитивных, неврологических расстройств и с хорошей функцией печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе частота неврологических осложнений при трансплантации печени находится между 8 и 47%. Эти осложнения, включающие энцефалопатию, сосудистые нарушения, инфекции, нейротоксичность, индуцированную иммуносупрессией, и повреждения периферических нервов, могут оказывать значительное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов [11]. Частота ЦПМ, ассоциированного с трансплантацией печени, составляет от 1,2 до 10%. Это осложнение имеет драматически высокую частоту летальности. В общей популяции пациентов она составляет порядка 50% в первые две недели и около 90% в течение полугода. Выжившие пациенты зачастую имеют выраженный неврологический дефицит [3, 14].

ЦПМ, сопровождающий трансплантацию печени, является следствием воздействия нескольких факторов. Основными среди них являются: 1) тяжелая гипонатриемия, особенно в случае ее быстрой коррекции [4, 19–21]; 2) нейротоксичность циклоспорина А и такролимуса также может вызывать или обострять ЦПМ [6]; 3) тяжелые нарушения функции печени до трансплантации ассоциированы с высокой вероятностью развития ЦПМ, особенно у пациентов с печеночной энцефалопатией и гиперхолестеринемией; 4) кровотечения, инфекции, сосудистые осложнения и дисфункция графта после трансплантации печени могут приводить к возникновению ЦПМ. В патогенезе ЦПМ также могут участвовать и иммунные факторы, такие как формирование антител к миелиновой оболочке [2].

В обоих представленных клинических случаях перед трансплантацией печени имела место тяжелая гипонатриемия. Интраоперационно, и в первые 6–8 часов послеоперационного периода произошло резкое повышение сывороточной концентрации натрия (на 20 ммоль/л и более), соответственно, значительно увеличилось осмотическое давление плазмы. Данные изменения, по нашему мнению, явились основной причиной возникновения ЦПМ. Трансплантация печени является экстренным вмешательством. Таким образом, практически полностью отсутствуют возможности для предоперационной коррекции гипонатриемии в безопасном темпе.

В периоперационном периоде пациенту переливается большое количество компонентов крови, таких как эритроцитная масса, свежемороженая плазма, криопреципитат, концентрат тромбоцитов, раствор альбумина и синтетических коллоидов. Эти жидкости содержат в своем составе натрий. Следовательно, во время операции пациент в течение короткого промежутка времени получает количество натрия, во много раз превышающее суточную потребность. Исходя из этого, необходимо уделять пристальное внимание регуляции сывороточного натрия интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде во избежание быстрой коррекции гипонатриемии.

Очевидно, что у пациентов и с фульминантным поражением печени, и в конечных стадиях хронических болезней печени возможно органическое поражение головного мозга. Любая провокация при подобных состояниях, в частности применение ингибиторов кальциневрина, может приводить к развитию ЦПМ [6].

В обоих случаях основным препаратом для иммуносупрессии был такролимус. Концентрация такролимуса в первую неделю после трансплантации была до 7,0 нг/мл, как в первом, так и во втором случаях. Хотя уровень такролимуса в крови не был значительно повышен, метаболические нарушения, вызванные тяжелым поражением печени, могли привести к повреждению глиальных клеток мозга.

ЦПМ – клинический синдром, характеризующийся тетраплегией и псевдобульбарным параличом, также он часто ассоциирован с нарушениями сознания [15]. Прогрессирующая летаргия, тетрапарез, дизартрия, офтальмоплегия, дисфагия, атаксия и нарушения рефлексов развиваются на 2–7-е сутки после чрезмерной коррекции гипонатриемии [17]. Впоследствии развивается типичная псевдокома, также известная как locked-in syndrome (квадриплегия, анартрия, возможность следить глазами, но невозможность выполнять команды, билатеральный симптом Бабинского) [2].

Клиническая манифестация ЦПМ и в первом, и во втором случаях произошла на седьмые сутки послеоперационного периода. В первом случае возникшая клиника ЦПМ имела «классический» характер (сонливость, тетрапарез, бульбарные нарушения, офтальмоплегия). Дифференциальная диагностика причин неврологического дефицита оказалась затруднительной, несмотря на наличие четкой анамнестической связи с быстрой коррекцией гипонатриемии. Причиной этому, по нашему мнению, явились в первую очередь отсутствие настороженности в отношении развития этого редкого неврологического осложнения трансплантации печени и отсутствие очаговых изменений на

КТ-исследовании головного мозга. В результате установить причину неврологического дефицита на стадии начальных клинических проявлений не удалось; это стало возможным лишь после нейровизуализации. Во втором случае клиническая картина развивалась нетипично (с когнитивных расстройств и неспецифических моторных нарушений).

Компьютерная томография может не дать реального представления о наличии и выраженности ЦПМ. Магнитно-резонансная томография играет фундаментальную роль в определении количества очагов и протяженности повреждения, визуализируя острые симметричные участки демиелинизации с пониженной интенсивностью в T_1W и повышенной интенсивностью в T_2W . В подострой фазе визуализируются микрокровоизлияния вследствие эндотелиального повреждения. Демиелинизация становится заметной при МРТ спустя несколько дней или недель после манифестации симптомов [3].

Как в первом, так и во втором случаях для диагностики ЦПМ была проведена МРТ головного мозга, в результате выявлены патологические очаги в области моста: гипоинтенсивные в T_1W и гиперинтенсивные в T_2W . В режиме FLAIR визуализация последних была наиболее четкой – на фоне гипоинтенсивной зоны определялись центрально и симметрично расположенные неправильной формы гиперинтенсивные очажки без масс-эффекта. Таким образом, вышеуказанные особенности дифференциальной диагностики возникших осложнений посттрансплантационного периода свидетельствуют о том, что правильная интерпретация неврологических симптомов и своевременная диагностика имеют ключевое значение, так как позволяют начать своевременную патогенетическую терапию, которая, по нашему мнению, привела к благоприятному исходу лечения в целом.

Вместе с тем до настоящего времени нет конкретных рекомендаций по лечению ЦПМ. Хотя отдельные сообщения свидетельствуют о том, что кортикостероиды [10], тиреотропный гормон [24], плазмаферез [12, 16], снижение концентрации ингибиторов кальциневрина [5] и иммуноглобулин [12, 16] могут применяться для терапии данного состояния, эффективность данных видов лечения нуждается в более детальном подтверждении клиническими исследованиями.

В обоих случаях для лечения ЦПМ нами были применены вышеуказанные методы – высокообъемный (до одного – полутора объемов циркулирующей плазмы за сеанс) плазмаферез и пульс-терапия стероидами (по 1000 мг в сутки в течение 3 дней), а в первом случае еще и курс иммуноглобулина (5 г Веноиммуна в сутки в течение 5 дней). И у первой, и у второй пациенток такая терапия позволила добиться разрешения неврологического дефицита

и полного восстановления сознания и моторной функции.

Однако в специальной литературе акцентируется внимание на тяжести неврологического поражения при ЦПМ с низкой вероятностью реверсии клинических проявлений и благоприятного исхода. Также указывается на отсутствие доказательной базы по применению перечисленных терапевтических подходов к лечению ЦПМ. Поэтому основной мерой в профилактике ЦПМ у пациентов, подвергающихся трансплантации печени, является предотвращение быстрой коррекции гипонатриемии [8]. Медленная коррекция гипонатриемии должна быть критической опцией в интенсивной терапии данной категории пациентов перед операцией. Темп восстановления концентрации сывороточного натрия не должен превышать 15 ммоль/л за 24 часа или 18 ммоль/л за 48 часов. Необходимо по возможности избегать чрезмерного подъема концентрации натрия в сыворотке пациента во время операции [13]. Поскольку большинство применяемых интраоперационно инфузионных сред и компонентов крови имеют супранормальные концентрации натрия, наиболее эффективной мерой профилактики ЦПМ во время операции является использование методов, направленных на снижение величины кровопотери, и следовательно, необходимости в трансфузии [23]. Во избежание нейротоксичности показан тщательный мониторинг концентрации препаратов для иммуносупрессии [6]. Необходимо проведение МРТ всем пациентам, у которых развиваются неврологическая или психиатрическая симптоматика после трансплантации печени [7]. Однако наилучшим способом предотвращения ЦПМ является проведение трансплантации печени на ранних этапах заболеланий [23].

Центральный понтинный миелолиз – угрожающее жизни состояние, которое может осложнить течение болезни после трансплантации печени. По причине низкой специфичности клинической картины, отсутствия патогномичных показателей в рутинных лабораторных и инструментальных тестах диагноз ЦПМ обычно вызывает определенные затруднения. Достоверные признаки данного состояния могут быть получены только при проведении нейровизуализации с высокой разрешающей способностью – магнитно-резонансной томографии. Поэтому главенствующую роль в ведении пациентов с неврологическими осложнениями после трансплантации печени приобретают определение факторов риска ЦПМ, настороженность в отношении развития этого осложнения и раннее применение МРТ-диагностики. Несмотря на то что в настоящее время нет доказанного в рандомизированных клинических испытаниях метода терапии ЦПМ, раннее применение пульс-терапии стероидами и

плазмафереза могут существенно улучшить результаты лечения этого осложнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams R.D., Victor M., Mancall E.L. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry*. 1959. Vol. 81. P. 154–172.
2. Ardizzone G., Arrigo A., Schellino M.M. et al. Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38 (3). P. 789–792.
3. Brown W.D. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis // *Curr. Opin. Neurol.* 2000. Vol. 13. P. 691–697.
4. Cascales Campos P., Ramirez P., Gonzalez R. et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2011. Vol. 43 (6). P. 2237–2238.
5. Forgacs B., Merhav H.J., Lappin J. et al. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor-related neurotoxicity following liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37 (4). P. 1912–1914.
6. Fukazawa K., Nishida S., Aguina L. et al. Central pontine myelinolysis (CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation // *Ann. Transplant.* 2011. Vol. 16 (3). P. 139–142.
7. Graff-Radford J., Fugate J.E., Kaufmann T.J. et al. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome // *Mayo Clin. Proc.* 2011. Vol. 86 (11). P. 1063–1067.
8. Harris C.P., Townsend J.J., Baringer J.R. Symptomatic hyponatraemia: can myelinolysis be prevented by treatment? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993. Vol. 56. P. 626–632.
9. Häussinger D. Hepatic encephalopathy // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2010. Vol. 73 (4). P. 457–464.
10. Kallakatta R.N., Radhakrishnan A., Fayaz R.K. et al. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011. Vol. 82 (3). P. 326–331.
11. Kim B.S., Lee S.G., Hwang S. et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients // *Clin. Transplant.* 2007. Vol. 21 (4). P. 544–547.
12. Ludwig K.P., Thiesset H.F., Gayowski T.J. et al. Plasmapheresis and Intravenous Immune Globulin Improve Neurologic Outcome of Central Pontine Myelinolysis Occurring Post Orthotopic Liver Transplant // *Ann. Pharmacother.* 2011. Vol. 45 (2). P. e10.
13. Mittal R., Sheftel H., Demssie Y. Management of hyponatraemia // *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2011. Vol. 72 (2). P. M22–25.
14. Newell K.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis // *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 142. P. 1394–1399.
15. Price B.H., Mesulam M.M. Behavioral manifestations of central pontine myelinolysis // *Arch. Neurol.* 1987. Vol. 44. P. 671–673.
16. Saner F.H., Koeppe S., Meyer M. et al. Treatment of central pontine myelinolysis with plasmapheresis and immunoglobulins in liver transplant patient // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21 (4). P. 390–391.
17. Soupart A., Ngassa M., Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia // *Clin. Nephrol.* 1999. Vol. 51. P. 383–386.
18. Starzl T.E., Schneck S.A., Mazzone G. et al. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus // *Ann. Surg.* 1978. Vol. 187 (3). P. 236–240.
19. Sterns R.H., Silver S., Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al. Current perspectives in the management of hyponatremia: prevention of CPM // *Expert Rev. Neurother.* 2007. Vol. 7 (12). P. 1791–1797.
20. Stober C.N., Huynh-Do U. Treating hyponatraemia – not an easy task // *Ther. Umsch.* 2009. Vol. 66 (11). P. 759–763.
21. Sveinsson O.A., Pálsson R. Central and extrapontine myelinolysis following correction of extreme hyponatremia. Case report and review of the literature // *Laeknabladid.* 2008. Vol. 94 (10). P. 665–671.
22. Williams R., Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure // *Hepatology.* 1994. Vol. 20 (1 Pt. 2). P. S5–S10S.
23. Yu J., Zheng S.S., Liang T.B. et al. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10 (17). P. 2540–2543.
24. Zein E.F., Karaa S.E., Rollot F. et al. Treatment of central pontine myelinolysis with thyrotropin-releasing hormone // *Presse Med.* 2006. Vol. 35 (4 Pt. 1). P. 618–620.

БЕЛАТАЦЕПТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сушков А.И.¹, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, г. Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов

Белатацепт – новый иммунодепрессант, подавляющий активацию Т-лимфоцитов за счет блокады ко-стимулирующей молекулы CD28. Белатацепт был разработан на основе абатацепта (CTLA-4 Ig) – рекомбинантного иммуноглобулина, который состоит из внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена IgG. Первые клинические исследования показали, что при сравнимых результатах выживаемости пациентов и трансплантатов скорость клубочковой фильтрации в группе пациентов, получавших белатацепт, была выше, чем в группе получавших циклоспорин А. Биологические иммуносупрессивные препараты представляют значительный интерес в первую очередь из-за того, что не обладают присущими ингибиторам кальциневрина (ИКН) побочными действиями. Белатацепт, возможно, может стать альтернативой ИКН в схемах поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Однако большая частота эпизодов острого клеточного отторжения и повышенный риск развития пост-трансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ) вызывают настороженность и требуют продолжения клинических исследований препарата.

Ключевые слова: трансплантация почки, белатацепт, CTLA-4 Ig, CD28.

BELATACEPT IN RENAL TRANSPLANTATION

Sushkov A.I.¹, Moysyuk Y.G.^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Belatacept is a novel immunosuppressive agent that inhibits T-cell activation by blocking CD28 signaling pathway. It was developed based on abatacept (CTLA-4Ig), the first recombinant immunoglobulin fusion protein which contains extracellular part of CTLA-4 molecule and Fc domain of IgG. First clinical trials have shown the comparable patient and graft survival in group of kidney recipients with belatacept-based maintenance immunosuppressive therapy versus Cyclosporin A-based therapy. Advantages observed with belatacept include superior glomerular filtration rate and improved cardiovascular risk profile. Belatacept is a potential option for maintenance immunosuppressive therapy without calcineurin inhibitors. Concerns associated with belatacept use are higher rates of acute cellular rejection episodes and post-transplant lymphoproliferative disorder cases.

Key words: kidney transplantation, belatacept, CTLA-4 Ig, CD28.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное снижение частоты развития острого отторжения, показатели долгосрочной выживаемости почечных трансплантатов остаются практически неизменными в течение последних 10 лет [22]. Основными причинами утраты функции пересаженной почки в отдален-

ном периоде являются хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) и смерть пациента с функционирующим трансплантатом. Применение ИКН – циклоспорина А (ЦсА), а затем такролимуса (Так), – позволило значительно улучшить показатели краткосрочной выживаемости, снизить частоту эпизодов острого отторжения, однако в

Статья поступила в редакцию 18.01.13 г.

Контакты: Сушков Александр Игоревич, младший научный сотрудник отделения трансплантации почки и печени.

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

значительно меньшей степени отразилось на долгосрочных результатах. ИКН эффективно угнетают развитие Т-клеточного отторжения, но практически не предотвращают повреждения, возникающего в связи с выработкой антидонорских антител. Также ИКН обладают определенной нефротоксичностью, которая индуцирует тубуло-интерстициальный фиброз трансплантата, а также могут вызывать широкий спектр метаболических нарушений – артериальную гипертензию, гиперлипидемию, снижение толерантности к глюкозе, – ведущих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, которые становятся основной причиной смерти пациентов с функционирующим трансплантатом [11, 23].

Все это послужило предпосылками для разработки новых иммунодепрессантов, позволяющих если не полностью отказаться от ИКН, то хотя бы минимизировать их дозы, при том что подавление иммунного ответа на трансплантат оставалось бы достаточным. Большие надежды в этом направлении связывали с введением в протоколы комбинированной иммуносупрессии ингибиторов пролиферативного сигнала. Однако результаты применения таких протоколов на практике показали, что функция трансплантата несколько улучшалась и склерозирующий процесс в донорском органе существенно замедлялся, тем не менее полный отказ от ИКН сопряжен со значимым повышением риска развития острого отторжения [1].

Белатацепт – селективный блокатор пути ко-стимуляции Т-лимфоцитов CD28 – CD80/86, за счет чего угнетает активацию Т-клеток, потенциально может стать заменой ИКН в схемах поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации почки. В статье обсуждается механизм действия препарата, результаты доклинических испытаний и первых клинических исследований.

МЕХАНИЗМ АЛЛОИММУННОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

Способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены является необходимым условием эффективного иммунного ответа. Антигенпредставляющие клетки (АПК): дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты – являются одним из звеньев активации Т-лимфоцитов. Для полноценной активации Т-лимфоцита требуется несколько сигналов. Все существующие на сегодняшний день иммунодепрессанты на разном уровне воздействуют на эти сигналы. Во-первых, аллоантиген презентруется Т-лимфоциту с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС), расположенных на поверхности АПК. «Сигнал 1» проходит внутрь Т-клетки в том случае, когда комплекс «аллопептид – МНС»

распознается Т-клеточным рецептором, и далее активируется сигнальный путь, сопряженный с CD3. Это взаимодействие через несколько передаточных звеньев, включая взаимодействие кальция и кальциневрина, активирует ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов (Nuclear Factor of Activated T-cells – NFAT).

Для дальнейшего развития Т-клеточного ответа требуется «Сигнал 2», или так называемый ко-стимулирующий сигнал, который генерируется в результате взаимодействия молекул CD80 (B7.1) или CD86 (B7.2), расположенных на поверхности АПК со специфическим поверхностным рецептором Т-лимфоцита CD28 или с его гомологом CTLA 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4).

Молекула CD28 принадлежит суперсемейству иммуноглобулинов, которая всегда экспрессируется на поверхности «наивных» Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров (CD8+), однако некоторые зрелые Т-лимфоциты, и в особенности Т-клетки памяти CD8+, утрачивают этот кластер дифференцировки [10]. В отличие от CD28 поступление сигнала внутрь Т-лимфоцита от молекулы CTLA4 приводит к угнетению пролиферации. Взаимодействие CD28 с CD80/86 требуется для клональной экспансии наивных CD4 Т-лимфоцитов. Сразу после активации на поверхности Т-лимфоцита резко возрастает концентрация молекул CTLA4. За счет того что аффинность связи CTLA4 – CD80/86 значительно выше, чем аффинность связи CD28–CD80/86, это предотвращает лавинообразную пролиферацию Т-клеток. Таким образом, ко-стимулирующий сигнал может как стимулировать, так и угнетать активацию Т-лимфоцита и является необходимым для нормальной активации, пролиферации и дифференцировки наивных Т-лимфоцитов (рис. 1). Если по каким-либо причинам взаимодействия CD28 – CD80/86 не происходит, то клетка подвергается апоптозу, или развивается состояние анергии к данному аллоантигену [19]. Поступление в клетку первого и второго сигналов приводит к ускоренной выработке цитокинов, в особенности интерлейкина-2 (ИЛ-2). Эти цитокины приводят к дальнейшей смене фазы клеточного цикла лимфоцита («Сигнал 3»).

ЭВОЛЮЦИЯ МОЛЕКУЛЫ: CTLA4-IG – АБАТАЦЕПТ – БЕЛАТАЦЕПТ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Разработка биологических молекул, обладающих способностью блокировать Т-клеточную ко-стимуляцию, представлялась многообещающим событием в создании новых иммуномодулирующих препаратов. CTLA4-Ig (абатацепт) – первый рекомбинантный иммуноглобулин, состоящий из

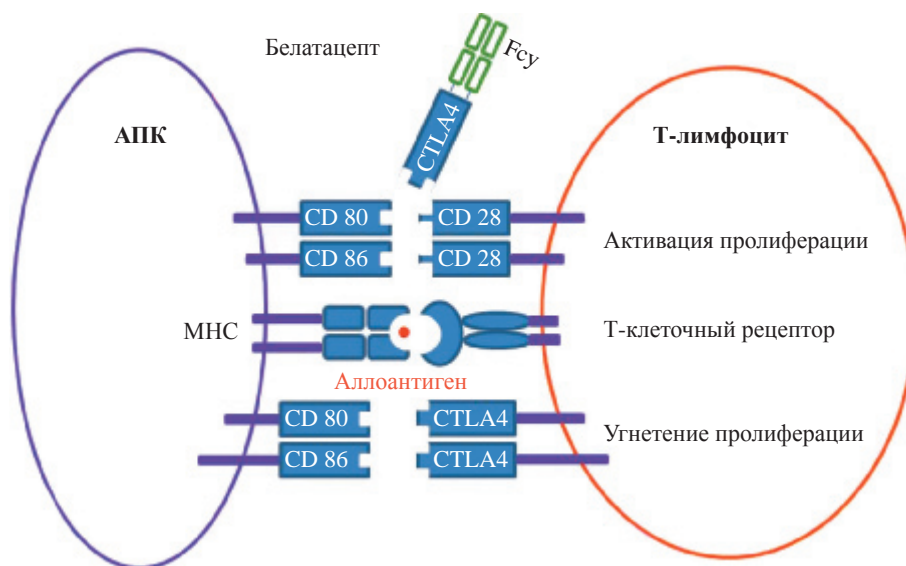


Рис. 1. Т-клеточная костимуляция и механизм действия белатацепта.

«Сигнал 1» поступает внутрь Т-лимфоцита после взаимодействия Т-клеточного рецептора с молекулой МНС на поверхности АПК, представляющей аллоантиген. Костимулирующий сигнал («Сигнал 2») генерируется при связывании молекул CD80/86 (АПК) с CD28 или его гомологом CTLA4 (Т-лимфоцит). Взаимодействие с CD28 приводит к активации пролиферации, а с CTLA4 – к ее угнетению. Белатацепт, связываясь с CD80 и CD86, блокирует костимуляцию Т-лимфоцита через CD28 и, таким образом, угнетает иммунный ответ.

внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена (Fc) молекулы IgG1. Использование Fc-фрагмента IgG1 позволило достигнуть значительного увеличения времени полужизни молекулы в сыворотке крови [21]. Теоретически молекула CTLA4-Ig должна обладать более высокой аффинностью к CD80/86, чем CD28, и блокировать костимулирующий путь CD28-CD80/86 и таким образом значительно угнетать иммунный ответ (рис. 1). Однако домен Fc сам по себе обладает способностью связываться с целым набором разнообразных рецепторов, которые модулируют иммунный ответ по пути антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности. Соответственно, если CTLA4-Ig будет связываться своим Fc-концом, то ожидаемый эффект будет значительно снижен. Для того чтобы минимизировать иммунологическую «активность» домена Fc, в его «шарнирную» область были введены замены цистеина на серин. Таким образом, была получена окончательная молекула абатацепта [21]. Несмотря на то что препарат высокоэффективен в терапии таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит и псориаз, многочисленные экспериментальные работы по трансплантации органов на нечеловекообразных приматах показали, что абатацепт не обладает достаточной иммуносупрессивной активностью и не может быть использован в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии при пересадке органов [2, 15, 18]. Дальнейшие исследования показали, что, несмотря на большее сродство абатацепта к CD80 и CD86, чем у CD28,

CTLA4-Ig значительно слабее взаимодействует с CD86, чем с CD80 [20].

Следующим шагом стал поиск такой модификации участка CTLA4 молекулы абатацепта, которая бы позволила значительно повысить сродство молекулы к CD86. Путем направленного мутагенеза удалось создать дочернюю молекулу – LEA29Y (белатацепт, Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA), которая отличается от исходной двумя аминокислотными заменами (лейцин 104 -> глутаминовая кислота и аланин 29 -> тирозин) [16]. Аффинность белатацепта к CD86 по сравнению с абатацептом выше в 4 раза, а к CD80 – в 2 раза. Такое улучшение физико-химических свойств позволило более чем 10 раз эффективнее ингибировать процесс активации Т-лимфоцитов [16]. Исследования, проведенные на реципиентах почечного аллотрансплантата, показали, что белатацепт полностью связывает и CD80, и CD86 как в образцах цельной крови, так и в культурах дендритных клеток [17]. Исследование, которое провели Davis et al., показало, что белатацепт, так же как и абатацепт, не провоцирует развития реакций антитело-зависимой или комплемент-зависимой цитотоксичности и не взаимодействует с В-лимфоцитами посредством своего Fc-домена. Эти факты свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая активность белатацепта и абатацепта связана преимущественно с угнетением CD28-сигнального пути [5].

У человека от 5 до 15% Т-хелперов имеют фенотип CD4+CD25+. Эта субпопуляция так называемых Т-регуляторных клеток (Treg) обладает

важным свойством угнетать иммунный ответ на пересаженные органы [25]. Транскрипционный фактор FOXP3 – необходимый элемент для развития Treg. Также было показано, что ИЛ-2 и костимуляция через CD28 не менее важны для существования этих клеток [26]. Логично предположить, что препарат, угнетающий эти пути активации, будет негативно влиять и на Treg [24]. Однако клиническое исследование II фазы применения белатацепта при трансплантации почки показало, что блокада костимуляции не влияет на регуляторные Т-лимфоциты. Авторы выдвинули ряд гипотез, объясняющих этот феномен. Во-первых, предполагается, что трансплантация аллогенного органа индуцирует образование популяции Treg, не чувствительных к блокаде CD28, во-вторых, другие костимулирующие молекулы, например CD2, могут функционально замещать заблокированные CD28, и наконец, интермиттирующий режим введения белатацепта не создает полной блокады CD86, и оставшихся незаблокированными молекул вполне хватает для активации CD28 на Treg. Кроме того, было обнаружено, что в ткани трансплантатов пациентов, которых лечили белатацептом, концентрация FOXP3+ Т-лимфоцитов достоверно выше, чем у пациентов, принимающих другие иммунодепрессанты. Предполагается, что повышенная концентрация Treg в трансплантате позволит если не достигнуть иммунологической толерантности, то, по крайней мере, снизить тяжесть острого отторжения.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность блокады молекул CD80/86 оценивалась разными группами исследователей как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*. Vierboom et al. показали, что комбинация моноклональных антител к CD80 и CD86 приводит к полному подавлению иммунного ответа культуры мононуклеарных клеток, взятых у макак рода Rhesus [28]. Kirk et al. в эксперименте *in vivo* показали, что применение мо-

ноклональных антител к CD80 и CD86 без полной деплеции Т- и В-лимфоцитов приводит к значительному увеличению времени до развития острого отторжения пересаженной почки. Применение только моноклональных антител (без других иммуносупрессивных препаратов) позволяло добиться продолжительного функционирования трансплантата; острое отторжение возникало только после прекращения регулярного введения антител, поэтому был сделан вывод, что данные моноклональные антитела нельзя рассматривать в качестве индукторов иммунологической толерантности [14]. Исследования Emamaullee et al. показали, что комбинация белатацепта и базиликсимаба, а также применение этих препаратов по отдельности ингибируют аллоиммунный ответ в культурах мононуклеарных клеток свиньи и человека [8].

Исследование Larsen et al. показало, что монотерапия белатацептом по сравнению с комбинацией белатацепт + мофетила микофенолат (ММФ) + стероиды и индукция базиликсимабом + белатацепт демонстрирует меньшее время выживаемости трансплантата и большую частоту эпизодов острого отторжения [16]. В табл. 1 приведены результаты основных исследований II фазы применения белатацепта на животных при трансплантации солидных органов

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 2 перечислены текущие и уже завершённые исследования применения белатацепта при трансплантации почки – клиническое исследование II фазы эффективности белатацепта в предотвращении острого отторжения почки в течение 6 месяцев после трансплантации по сравнению с циклоспирином А (NCT00035555) [31]. В это мультицентровое исследование в параллельных группах было включено 218 реципиентов почки, случайным образом сформировано 3 группы (74, 71 и 73 пациента в группах). Первая группа получала белатацепт в

Таблица 1

Исследования белатацепта при трансплантации солидных органов на животных

Модель	Орган	Иммуносупрессия	Медиана выживаемости трансплантата, дни
Макака резус [16]	Почка	Абатацепт-монотерапия	8
		Белатацепт-монотерапия	35
		Белатацепт + ММФ + стероиды	155
		Индукция базиликсимабом + белатацепт	>100
Макака резус [3]	Островковые клетки поджелудочной железы	Анти-CD40-монотерапия	16
		Белатацепт	59
		Белатацепт + анти-CD40	220
Макака резус [4]	Ксенотрансплантат островковых клеток поджелудочной железы	Индукция: базиликсимаб + анти-CD154; белатацепт + сиролimus	>140

Таблица 2

Клинические исследования применения белатацепта при трансплантации почки

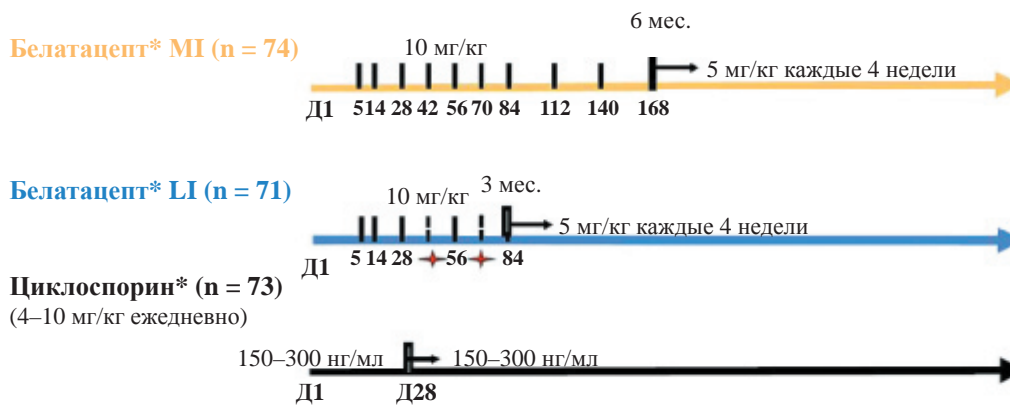
Исследование	Группы	Острое отторжение	Утрата трансплантата	СКФ на момент окончания исследования, мл/мин	Примечания
Фаза II. 6-месячное, рандомизированное, частично слепое, в параллельных группах [31]	MI белатацепт	5/74 (7%)	3/74 (4%)	66*	Индукция базиликсимабом, MMФ + стероиды
	LI белатацепт	4/71 (6%)	1/71 (1%)	62**	
	ЦсА	6/73 (8%)	2/73 (3%)	54	
Фаза II. 1-летнее, рандомизированное открытое [9]	Белатацепт + MMФ	5/33 (15%)	2/33 (6%)	64	Индукция тимоглобулином, р-значения не приведены
	Белатацепт + СРЛ	1/26 (4%)	2/26 (8%)	62	
	Так + MMФ	1/30 (3%)	0/30 (0%)	54	
Фаза III. Рандомизированное, частично слепое, мультицентровое (BENEFIT) [29]	MI белатацепт	49/219 (22%)	4/219 (2%)	65§	Итоги 1-го года. Индукция базиликсимабом, MMФ + стероиды
	LI белатацепт	39/226 (17%)	5/226 (2%)	63§	
	ЦсА	16/221 (7%)	8/221 (4%)	50	
Фаза III. Рандомизированное, частично слепое, мультицентровое (BENEFIT-EXT) [7]	MI белатацепт	33/184 (18%)	17/184 (9%)	52†	Итоги 1-го года. Индукция базиликсимабом, MMФ + стероиды
	LI белатацепт	31/175 (18%)	16/175 (9%)	49††	
	ЦсА	26/184 (11%)	20/184 (11%)	45	

Примечания. * – p = 0,01, ** – p = 0,04 против группы ЦсА; § – p < 0,01 против группы ЦсА; † – p < 0,01, †† – p = 0,1 против группы ЦсА.

«более интенсивном» режиме (more intensive, MI): 11 инфузий по 10 мг/кг в течение 6 месяцев, далее 5 мг/кг каждые 4–8 недель. Вторая группа получала препарат в «менее интенсивном» режиме (less intensive, LI): 5 инфузий по 10 мг/кг в течение первых 3 месяцев, далее 5 мг/кг каждые 4–8 недели. Пациенты в третьей группе получали циклоспорин А в начальной дозе 4–10 мг/кг, в течение первого месяца целевые концентрации препарата в крови 150–400 нг/мл, начиная со второго месяца 150–300 нг/мл. Белатацепт вводился внутривенно в течение 30 минут. Все пациенты получали микофенолата мофетил и кортикостероиды в качестве поддерживающей иммуносупрессии и базиликсимаб в качестве индукции. Схема протокола исследования представлена на рис. 2. По истечению 6 месяцев частота острого отторжения была практически одинаковой во всех группах: 7% (белатацепт, MI), 6% (белатацепт, LI) и 8% (ЦсА). Степень острого отторжения по классификации BANFF также была одинаковой во всех группах. Однако в группе, получавшей белатацепт в менее интенсивном режиме, чаще наблюдались субклиническое отторжение и эпизоды субклинического острого отторжения, требовавшие пульс-терапии стероидами (20 и 15%), по сравнению с группой «белатацепт, MI» (9 и 8%) и группой, получавшей ЦсА (11 и 7%). У пациентов, получавших белатацепт независимо от режима дозирования, наблюдалась достоверно более высокая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), расчи-

танная по клиренсу йогексола по сравнению с группой пациентов, получавших ЦсА. Протокольные биопсии трансплантатов показали снижение частоты изменений, характерных для ХТН, на 15–24% в двух группах, получавших белатацепт. Также в этих двух группах достоверно ниже был риск развития нарушения толерантности к глюкозе и потребность в медикаментозном лечении гиперлипидемии и артериальной гипертензии.

Большой интерес представляет клиническое исследование II фазы, в котором оценивались безопасность и эффективность бесстероидного протокола поддерживающей иммуносупрессии, основанного на применении белатацепта (NCT00455013) [9]. 89 серопозитивных к вирусу Эпштейна–Барр взрослых реципиентов, получивших почку от живого или трупного донора, были рандомизированы в три группы (1:1:1): белатацепт + MMФ (n = 33), белатацепт + сиролимус (СРЛ) (n = 26), Так + MMФ (n = 30). В качестве индукции иммуносупрессии пациенты всех трех групп получали тимоглобулин в дозе 1,5 мг/кг день 0 – день 4 (у некоторых пациентов тимоглобулин продолжали вводить до 10-го послеоперационного дня), метилпреднизолон, в/в 500, 250, 125 и 60 мг соответственно на 1, 2, 3 и 4-й день после трансплантации. Через 6 месяцев после трансплантации эпизоды острого отторжения наблюдались у 4 пациентов в группе «белатацепт + MMФ», и по одному случаю в группах «белатацепт + СРЛ» и «Так + MMФ». Большинство отторжений были ран-



✦ Инфузии плацебо

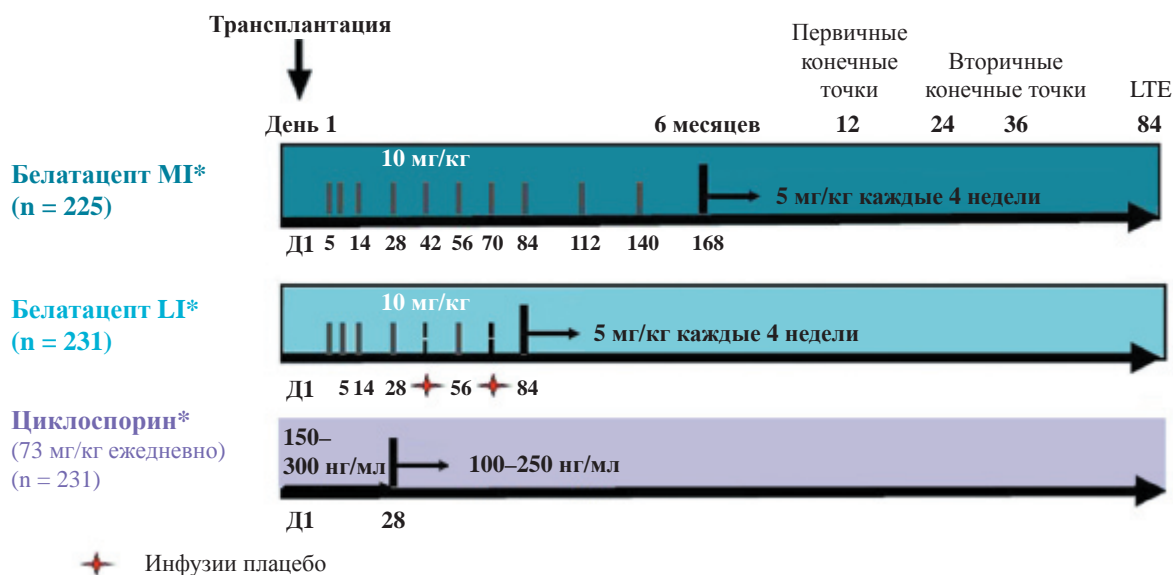
* Все пациенты получали базиликсимаб, ММФ и ГКС
 Д1 – день трансплантации

Рис. 2. Протокол клинического исследования II фазы эффективности белатацепта в предотвращении острого отторжения почки в течение 6 месяцев после трансплантации по сравнению с циклоспорином А (NCT00035555)

ними и диагностированы в течение первых трех месяцев после трансплантации. Более 2/3 пациентов, изначально получавшим лечение белатацептом, по истечении 1 года после трансплантации не потребовалось включения в схему иммуносупрессивной терапии ИКН и/или кортикостероидов. СКФ пациентов, получавших белатацепт, была на 8–10 мл/мин выше по сравнению с пациентами в группе «Так + ММФ». Частота и выраженность побочных эффектов иммуносупрессивной терапии во всех группах достоверно не отличались.

BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial) – трехлетнее мультицентровое, рандомизи-

рованное клиническое исследование III фазы, в котором оценивается безопасность и эффективность белатацепта в качестве основного компонента поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки от живых доноров или от трупных, соответствующих стандартным критериям (NCT00256750) [29]. Пациенты были рандомизированы в три группы: ЦсА (n = 231), белатацепт, LI (n = 231) и белатацепт, MI (n = 225). Все пациенты получали индукцию базиликсимабом и микофенолата мофетил + кортикостероиды в качестве второго и третьего компонента поддерживающей иммуносупрессии. Схема протокола исследования представлена на рис. 3. В качестве конечных точек



✦ Инфузии плацебо

* Все пациенты получали индукционную терапию базиликсимабом, ММФ и ГКС с постепенным снижением дозы; Группы белатацепта расщеплены через 12 месяцев; LI=less intensive (менее интенсивный режим); MI=more intensive (более интенсивный режим), LTE=long-term extension (длительное продолжение).

Рис. 3. Протокол клинического исследования III фазы BENEFIT (NCT00256750)

была выбрана 1-летняя выживаемость пациентов и трансплантатов, также оценивались СКФ и частота эпизодов острого отторжения. Годичная выживаемость пациентов достоверно не различалась между группами: ЦсА – 93%, белатацепт, LI – 97% и белатацепт, MI – 95%. При этом СКФ пациентов, получавших белатацепт, независимо от режима дозирования была достоверно выше, чем у больных в группе ЦсА: ЦсА – 50 мл/мин, белатацепт, LI – 63 мл/мин и белатацепт, MI – 65 мл/мин ($p < 0,001$ для MI или LI против ЦсА). Несмотря на улучшение функции пересаженной почки, в группах, получавших белатацепт, достоверно чаще наблюдались эпизоды острого отторжения: белатацепт, MI – 22%; белатацепт, LI – 17% и ЦсА – 7%. При этом тяжесть отторжения по BANFF была больше у пациентов, получающих белатацепт. Профиль безопасности был сопоставим в трех группах, однако при применении белатацепта посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания наблюдались чаще, особенно в группе пациентов, серонегативных к вирусу Эпштейна–Барр. Таким образом, при одинаковых показателях годичной выживаемости пациентов и трансплантатов применение белатацепта позволяет улучшить функцию пересаженной почки по сравнению с ЦсА. При этом у пациентов, получавших белатацепт, частота эпизодов раннего острого клеточного отторжения и их тяжесть по BANFF была выше независимо от режима дозирования, чем у пациентов, получавших ЦсА.

BENEFIT-EXT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial – EXTended criteria donors) – трехлетнее, мультицентровое, рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое включено 543 реципиента почки [7]. Органы были получены от доноров с расширенными критериями. Основная идея исследования заключается в том, что пациенты, получающие органы от доноров с расширенными критериями, имеют больший риск потери трансплантата и, возможно, отсутствие нефротоксического эффекта, присущего ИКН, будет положительно влиять на выживаемость и функцию трансплантатов. Группы, режим дозирования препаратов и конечные точки аналогичны исследованию BENEFIT. Однолетняя выживаемость пациентов с функционирующим трансплантатом достоверно не различалась между группами: белатацепт, MI – 86%; белатацепт, LI – 89% и ЦсА – 85%. СКФ в группах, получавших белатацепт, была выше на 4–7 мл/мин ($p = 0,008$ для MI против ЦсА, $p = 0,1039$ LI против ЦсА). Немаловажно, что частота развития метаболических осложнений, частота и тяжесть артериальной гипертензии были меньше в группах, получающих белатацепт, независимо от режима дозирования. Отметим, что в отличие от исследования BENEFIT

в исследовании BENEFIT-EXT частота эпизодов острого отторжения достоверно не отличалась в сравниваемых группах: белатацепт, MI – 18%; белатацепт, LI – 18% и ЦсА – 14%. Частота инфекционных осложнений и злокачественных образований не различалась. Однако, так же как и в исследовании BENEFIT, у пациентов, получающих белатацепт, достоверно чаще встречались ПТЛЗ. Таким образом, реципиенты почки от доноров с расширенными критериями, получающие белатацепт, имеют такую же выживаемость с функционирующим трансплантатом и частоту раннего острого отторжения, более высокую СКФ, меньший риск развития кардиоваскулярных и метаболических осложнений по сравнению с группой пациентов, принимающих ЦсА в качестве основного иммунодепрессанта. Однако распространенность ПТЛЗ в когорте больных, получающих белатацепт, существенно выше по сравнению с группой ЦсА.

Результаты, полученные через 1 год в исследованиях BENEFIT и BENEFIT-EXT, были подтверждены и после 3 лет терапии [6, 30]. Большинство эпизодов острого отторжения регистрировались в течение первых 6 месяцев и возникали крайне редко на сроках более 1 года после трансплантации. Несмотря на более высокие значения частоты и тяжести эпизодов острого отторжения в исследовании BENEFIT, у пациентов, получавших белатацепт, развитие отторжения не сопровождалось продукцией донор-специфических антител. При этом частота развития острого отторжения не оказывала влияния на выживаемость пациентов и трансплантатов [30]. Частота развития ХТН, по данным протокольных биопсий, составила 18, 24 и 32% в группах белатацепт MI, белатацепт LI и ЦсА соответственно ($p = 0,001$) в исследовании BENEFIT и 45, 46 и 52% в соответствующих группах ($p = 0,220$) – в исследовании BENEFIT-EXT. Различия в частоте развития ХТН в двух исследованиях, вероятно, отражают исходно большее поражение почек, полученных от доноров, соответствовавших расширенным критериям, в исследовании BENEFIT-EXT. При оценке функции почек по значениям рассчитанной СКФ в исследовании BENEFIT продемонстрирована тенденция к повышению данного показателя в течение трех лет терапии у пациентов, получавших белатацепт, по сравнению с его снижением в группе ЦсА. В исследовании BENEFIT-EXT представители всех трех групп демонстрировали снижение показателя в течение трех лет терапии, однако у пациентов, получавших белатацепт, данное снижение было менее выраженным.

Другим потенциальным преимуществом отказа от использования ИКН при применении белатацепта может являться снижение риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов, перенесших

трансплантацию почки. В рамках объединенного анализа данных исследований BENEFIT и BENEFIT-EXT, в который было включено 1209 пациентов, в течение 12 месяцев после трансплантации проводился мониторинг сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [27].

Оба режима терапии белатацептом (M1 и L1) ассоциировались со снижением на 30% необходимости назначения большего количества гипотензивных средств (3 и более) в течение 12 месяцев исследования ($p = 0,02$, режим L1 против ЦсА). Параметры липидного профиля были также лучше на фоне терапии белатацептом. Концентрации холестерина и триглицеридов были ниже в группах белатацепта по сравнению с группой ЦсА ($p < 0,01$ и $p < 0,02$, режим M1 или L1 против ЦсА в обоих исследованиях). Впервые выявленный сахарный диабет после трансплантации реже регистрировался в группах белатацепта по сравнению с группой ЦсА ($p < 0,05$, режим M1 или L1 против ЦсА). Полученные данные демонстрируют значительное снижение риска сердечно-сосудистых и метаболических нарушений после трансплантации: лучший контроль артериального давления, снижение концентрации атерогенных липидов и частоты возникновения сахарного диабета у пациентов, получающих белатацепт, что может способствовать уменьшению количества лекарственных средств, обычно назначаемых пациентам, перенесшим трансплантацию почки, и может потенциально снизить частоту тяжелой сердечно-сосудистой патологии и обусловленную ею летальность.

Профиль безопасности иммуносупрессивной терапии с применением белатацепта оценивался в рамках объединенного анализа, в который были включены 1425 пациентов, принимавших участие в трех исследованиях II и III фазы [12] (получавшие белатацепт в более интенсивном режиме (M1) – 477 пациентов, менее интенсивном режиме (L1) – 472 пациента и группа ЦсА – 476 реципиентов), медиана длительности наблюдения составила 2,4 года. По результатам данного анализа был сделан общий вывод о хорошей переносимости белатацепта. Частота летальных исходов (режим M1 – 7%, режим L1 – 5%, ЦсА – 7%) и серьезных инфекций (режим M1 – 37%, режим L1 – 32%, ЦсА – 36%) были ниже в группе L1 по сравнению с группой ЦсА. Частота развития злокачественных новообразований в группах M1, L1 и CsA составила 10, 6 и 7% соответственно. Однако в группах белатацепта отмечена большая частота возникновения ПТЛЗ. В общей сложности было зарегистрировано 16 случаев ПТЛЗ ($n = 8$ в группе M1, $n = 6$ в группе L1 и $n = 2$ в группе ЦсА), в том числе 9 – с поражением центральной нервной системы (ЦНС): 6 – в группе M1 и 3 – в группе L1. По данным анализа, наибольший

риск развития ПТЛЗ отмечен у пациентов, серонегативных по вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ). Эти данные легли в основу противопоказания к назначению белатацепта ВЭБ-серонегативным пациентам (приблизительно 10% взрослых пациентов) или пациентам с неизвестным серологическим статусом по ВЭБ и свидетельствуют о необходимости оценки серологического статуса по ВЭБ у пациентов, включенных в листы ожидания [13].

В целом данные базовых исследований III фазы послужили обоснованием одобрения препарата белатацепт к использованию у пациентов, перенесших трансплантацию почки, Европейским медицинским агентством (EMA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США (FDA). Поскольку показатели эффективности белатацепта, применяемого в менее интенсивном режиме (L1), идентичны таковым в более интенсивном режиме (M1) при лучших показателях безопасности терапии, именно менее интенсивный режим дозирования белатацепта одобрен к применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белатацепт – селективный блокатор костимуляции Т-лимфоцитов – является новым биологическим иммунодепрессантом для поддерживающей иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки. Теоретические предположения, что блокада костимулирующего пути должна приводить к индукции иммунологической толерантности, к сожалению, не подтвердились ни в одном из проведенных исследований. После отказа от идеи достижения иммунологической толерантности акцент в исследованиях сместился в сторону применения белатацепта в режимах иммуносупрессивной терапии без ИКН с целью избежать нефротоксических эффектов и снизить частоту кардиоваскулярных и метаболических осложнений в посттрансплантационном периоде. Особенностью белатацепта является его внутривенное введение. Считается, что ежемесячные инфузии, на которые пациент должен приходиться в трансплантационный центр, могут повысить приверженность к терапии среди реципиентов почки и улучшить медицинский контроль за ними. Существование достоверно более высокого риска развития ПТЛЗ при применении белатацепта, особенно в группе пациентов, серонегативных к вирусу Эпштейна–Барр, привело к выводу, что для данной когорты пациентов назначение белатацепта абсолютно противопоказано. К неоспоримым достоинствам белатацепта относится лучшая функция трансплантатов, меньшая частота развития посттрансплантационного диабета и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Большая частота

та эпизодов ранних острых отторжений при применении белатацепта, по-видимому, не оказывает существенного влияния на функцию трансплантата в отдаленном периоде и выживаемость. Однако данное предположение подтверждено пока данными 3-летнего наблюдения в рамках клинических исследований. Кроме того, при использовании «жестких» конечных точек, таких как выживаемость трансплантатов и реципиентов, не было доказано преимуществ белатацепта. Многочисленные исследования – которые еще не закончены и которые только планируется начать, – бесспорно, позволят определить место белатацепта в арсенале современных иммуносупрессивных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мойсюк Я.Г. и соавт.* Иммуносупрессия при трансплантации почки // Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. М.: Триада, 2011. С. 46–113.
2. *Abrams J.R. et al.* Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192 (5). P. 681–694.
3. *Adams A.B. et al.* Development of a chimeric anti-CD40 monoclonal antibody that synergizes with LEA29Y to prolong islet allograft survival // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174 (1). P. 542–550.
4. *Cardona K. et al.* Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12 (3). P. 304–306.
5. *Davis P.M., Nadler S. and Suchard S.J.* Belatacept does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8.
6. *Durrbach A., Grinyo J. and Vanrenterghem Y.* Belatacept compared with cyclosporine in renal allograft recipients of extended criteria donor kidneys: 3-year outcomes from the phase III BENEFIT-EXT trial, in Annual Congress ERA EDTA. 2011: Prague, Czech Republic.
7. *Durrbach A. et al.* A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study) // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 10 (3). P. 547–557.
8. *Emamaullee J.A. et al.* Belatacept and basiliximab diminish human antiporcine xenoreactivity and synergize to inhibit alloimmunity // *Transplantation.* 2008. Vol. 85 (1). P. 118–124.
9. *Ferguson R. et al.* Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11 (1). P. 66–76.
10. *Fife B.T., Bluestone J.A.* Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 224. P. 166–182.
11. *Gaston R.S.* Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4 (12). P. 2029–2034.
12. *Grinyo J. et al.* An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients // *Transplantation.* 2010. Vol. 90 (12). P. 1521–1527.
13. *Hess R.D.* Routine Epstein–Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years // *J. Clin. Microbiol.* 2004. Vol. 42 (8). P. 3381–3387.
14. *Kirk A.D. et al.* Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80 and CD86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates // *Transplantation.* 2001. Vol. 72 (3). P. 377–384.
15. *Kremer J.M. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349 (20). P. 1907–1915.
16. *Larsen C.P. et al.* Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (3). P. 443–453.
17. *Latek R. et al.* Assessment of belatacept-mediated costimulation blockade through evaluation of CD80/86-receptor saturation // *Transplantation.* 2009. Vol. 87 (6). P. 926–933.
18. *Levisetti M.G. et al.* Immunosuppressive effects of human CTLA4Ig in a non-human primate model of allogeneic pancreatic islet transplantation // *J. Immunol.* 1997. Vol. 159 (11). P. 5187–5191.
19. *Li X.C., Rothstein D.M., Sayegh M.H.* Costimulatory pathways in transplantation: challenges and new developments // *Immunol. Rev.* 2009. Vol. 229 (1). P. 271–293.
20. *Linsley P.S. et al.* Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors // *Immunity.* 1994. Vol. 1 (9). P. 793–801.
21. *Linsley P.S. et al.* Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule // *Science.* 1992. Vol. 257 (5071). P. 792–795.
22. *Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B.* Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1289–1295.
23. *Nankivell B.J. et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349 (24). P. 2326–2333.
24. *Rangel E.B.* Belatacept in clinical and experimental transplantation – progress and promise // *Drugs Today (Barc).* 2010. Vol. 46 (4). P. 235–242.
25. *Sakaguchi S. et al.* Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 182. P. 18–32.
26. *Tang, Q. et al.* Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171 (7). P. 3348–3352.
27. *Vanrenterghem Y. et al.* Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabo-

- lic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies) // *Transplantation*. 2011. Vol. 91 (9). P. 976–983.
28. *Vierboom M.P. et al.* Induction of allograft tolerance through costimulatory blockade: first selection of drugs in vitro // *Transpl. Immunol.* 2003. Vol. 11 (2). P. 215–222.
29. *Vincenti F. et al.* A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study) // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 10 (3). P. 535–546.
30. *Vincenti F., Larsen C., Alberu J.* Three-year outcomes from benefit: a phase III study of belatacept vs. cyclosporine in kidney transplant recipients., in *Annual Congress ERA EDTA*. 2011: Prague, Czech Republic.
31. *Vincenti F. et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353 (8). P. 770–781.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСМЫСЛОВОЙ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Резник О.Н., Скворцов А.Е., Кузьмин Д.О., Тутин А.П., Резник А.О.

ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Главной проблемой трансплантологии остается дефицит донорских органов. Использование для трансплантации органов, полученных от доноров с расширенными критериями, позволяет расширить донорский пул, увеличивая доступность трансплантации нуждающимся в ней пациентам с терминальными стадиями болезней внутренних органов. Основным препятствием к широкому использованию доноров с расширенными критериями является ишемическое повреждение, следующая за ним ишемически-реперфузионная травма органов, активация сценариев программируемой клеточной гибели, приводящие к снижению функционального резерва трансплантатов, а зачастую к развитию тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Применение антисмысловой генной терапии при трансплантации может послужить терапевтическим инструментом, позволяющим влиять на трансплантат на всех этапах работы с ним, улучшая его качество, и следовательно, результат трансплантации.

Ключевые слова: антисмысловая генная терапия, трансплантация органов.

PERSPECTIVES OF ANTISENSE GENE THERAPY IN ORGAN TRANSPLANTATION

Reznik O.N., Skvortsov A.E., Kuzmin D.O., Tutin A.P., Reznik A.O.

St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Global organ shortage is the crucial point of transplantation nowadays. Usage of expanded criteria donors represents reliable source of donor organs, making transplantation more accessible for patients with end stage organs failure. Ischemia-reperfusion injury followed by the activation of programmed cell death scenarios remains the main obstacle in utilization of marginal grafts. Programmed cell death often leads to life threatening complications in posttransplant period. Antisense gene therapy could provide a therapeutic tool, capable to improve quality of grafts and, consequently, transplantation outcomes.

Key words: antisense gene therapy, organ transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Главной проблемой трансплантологии остается дефицит донорских органов, носящий транснациональный характер [24]. Так, например, по данным ежегодного отчета Eurotransplant за 2011 год в листе ожидания пересадки почки находились 10 622 человека, и только 4924 из них выполнена трансплантация донорского органа [www.eurotransplant.org accessed 10.08.12]. В Соединенных Штатах Америки в листе ожидания трансплантации находят-

ся 115 949 человек, но в период с января по июль 2012 года выполнено лишь 16 585 пересадок [www.unos.org accessed 09.10.12]. До настоящего времени основным источником трансплантатов были доноры со смертью мозга, считающиеся идеальными, однако растущий дефицит донорских органов послужил причиной использования для трансплантации органов, полученных от доноров с расширенными критериями, или маргинальных доноров. К ним относятся доноры со смертью мозга старшей возрастной группы, с сопутствующими заболева-

Статья поступила в редакцию 31.10.12 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства.
Тел. 812 774 88 97, e-mail: onreznik@yahoo.com

ниями, в том числе артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также погибшие в результате внезапной необратимой остановки кровообращения [82, 104]. Данная категория доноров представляется перспективным ресурсом трансплантации, по сообщению Института Медицины (Institute of Medicine, IOM) за 2006 год, число погибших, относящихся к донорам с расширенными критериями, в среднем составляет 22 000 человек ежегодно [53]. Результаты трансплантаций от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения (асистолических доноров) не уступают результатам пересадок органов от доноров со смертью мозга, однако отсроченная функция или первичное отсутствие функции у реципиентов маргинальных трансплантатов развиваются чаще [46, 93]. Основным фактором, определяющим жизнеспособность и качество органов, полученных от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения, является продолжительность времени первичной тепловой ишемии и следующая за ней реперфузия в теле реципиента [46].

РОЛЬ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В ПОВРЕЖДЕНИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Ишемически-реперфузионная травма представляет собой сложный процесс повреждения донорского органа в результате оксидативного стресса, нарушения целостности митохондрий [86], запуска каскадов тромбообразования [31] и адгезии [12, 22], активации врожденного иммунитета [43]. Ишемически-реперфузионное повреждение, развивающееся как на тканевом, так и молекулярном уровнях, с формированием патологических биохимических реакций, составляет патогенетическую основу развития отсроченной функции, кризов отторжения и первичного отсутствия функции трансплантатов [44].

Рассмотрим основные этапы ишемически-реперфузионного повреждения органов.

При снижении скорости кровотока в теле донора в агональном периоде, а затем и при его прекращении в результате необратимой остановки кровообращения, прекращается доставка кислорода в ткани, угнетается нормальный метаболизм в тканях, инициируется анаэробный гликолиз, сопровождающийся истощением запасов АТФ с образованием в качестве конечного продукта ксантин-оксидазы, фермента, обладающего провоспалительным эффектом [27]. Останавливается работа энергозависимых калий-натриевых насосов, рассеивается мембранный потенциал, по градиенту концентрации в клетку устремляются ионы натрия и кальция. Развиваются отек клеток, дезинтеграция мембран, цитоскелета и органелл, что особенно важно, митохондрий – главных источников энергии клетки,

содержащих ферменты и коферменты дыхательной цепи [1, 86, 92]. По мере прогрессирования ишемического повреждения цитоплазма клеток насыщается железосодержащими цитохромами, покидающими митохондрии через поры в поврежденных мембранах, это приводит к быстрому истощению пула гемоксигеназы-1, фермента, катаболизирующего данные соединения в условиях анаэробного метаболизма, в результате в клетке стремительно накапливаются свободные радикалы. При реперфузии содержание свободных радикалов лавинообразно увеличивается, происходит денатурация белков, углеводов, нуклеиновых кислот, липидов, запускаются механизмы апоптоза, стимулируется иммунный ответ и фиброгенез [26, 52, 66, 69, 79, 99].

КАСКАД АДГЕЗИИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Следует отметить, что в физиологических условиях явления адгезии не оказывают влияния на микроциркуляцию [2]. Феномен адгезии представляется сформировавшимся в ходе эволюции физиологическим приспособительным механизмом, направленным на ограничение кровообращения в «неперспективных», нежизнеспособных тканях, имеющих целью сохранение жизни организма в целом, однако при ишемии-реперфузии так называемый каскад адгезии приобретает патологический характер и ведет к развитию зачастую необратимого повреждения органов. При снижении скорости кровотока вследствие ослабления сердечной деятельности, по мере нарастания гипоксии и развития ишемии, происходит «активация» эндотелия, на поверхности клеток которого экспрессируются молекулы адгезии различных классов: ICAM-1, VCAM, PECAM-1, L-, E- и P-селектины, лиганды этих молекул, белки из семейства интегринов, находятся на поверхности форменных элементов крови, лейкоцитах (CD11/CD18) и тромбоцитах (CD62P). Взаимодействие молекул адгезии со своими лигандами ложится в основу каскада адгезии, развивающегося в несколько этапов. При участии селектинов (CD62L, CD62E) лейкоциты сначала прочно фиксируются к эндотелию (tethering), затем начинают катиться по нему, что получило название rolling, количество связей с селектинами увеличивается, скорость движения замедляется, после чего лейкоциты останавливаются, рецепторы на их поверхности LFA-1 (CD11), VLA-4 (CD29) связываются с молекулами адгезии ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106), наступает прочная адгезия (firm adhesion), за которой следует миграция в ткани [65]. Отек тканей, каскад адгезии лейкоцитов и тромбообразования при ишемии развиваются параллельно, приводя к блокаде микроциркуляторного русла лейкоцитар-

но-тромбоцитарными конгломератами [12, 22, 44, 68]. Лейкоцитарно-тромбоцитарные конгломераты представляют собой не только механическое препятствие току крови, обтурируя просвет сосудов, оказываясь в тканях, они становятся источниками реактивных форм кислорода, перекиси водорода, супероксида, цитокинов (IL-1, 2, 6, 8, 12), фактора некроза опухолей альфа и других вазоактивных соединений [33, 96].

Другим механизмом лейкоцитарной агрессии, имеющим критическое значение, является презентация антигенной информации, а также выработка хемоаттрактантов, приводящие к активации систем адаптивного и врожденного иммунитета после реперфузии, о чем подробнее будет сказано ниже.

АКТИВАЦИЯ ПРОГРАММ АПОПТОЗА И НЕКРОПТОЗА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Выработка ишемизированными тканями и мигрировавшими в них лейкоцитами провоспалительных соединений (реактивные формы кислорода, перекись водорода, цито- и хемокины, интерлейкины 1, 2, 6, 8, фактор некроза опухолей альфа), наравне с нарушением структурно-функциональной целостности клеток вследствие рассеивания мембранного потенциала, дезинтеграции клеточных мембран, повреждения внутренней и наружной мембран митохондрий, являются пусковыми механизмами развития программируемой клеточной гибели: апоптоза и некроптоза, принимающих непосредственное участие в развитии ишемически-реперфузионной травмы [4, 29, 37, 42].

Впервые предположение о том, что для поддержания нормальной жизнедеятельности организма необходимым условием является регулируемая гибель клеток, выдвинул немецкий анатом Ludwig Grager в начале XX века [45]. Программируемая клеточная гибель впервые была описана в середине 60-х годов XX столетия, с тех пор ее несколько раз пытались классифицировать на основе морфологических проявлений, пока в 1973 году Schweichel и Merker в качестве результата своей экспериментальной работы не представили классификацию 3 типов клеточной гибели: 1) гетерофагия, 2) аутофагия, 3) не относящаяся к первым двум типам форма клеточной гибели. В настоящее время эти разновидности гибели клеток известны как апоптоз, аутофагия и некроптоз соответственно [38]. Позднее Kerr, Wyllie и Currie в серии экспериментов идентифицировали апоптоз как отдельную форму клеточной гибели [60]. В 2011 году группой ученых во главе с L. Galuzzi были опубликованы рекомендации Комиссии по номенклатуре клеточной гибели (Nomenclature Committee on Cell Death), в которых обобщается накопленный за последние годы опыт

изучения разновидностей программируемой клеточной гибели, определяется необходимость применения генетического и биохимического подхода к пониманию причин и механизмов ее развития, делается акцент на молекулярную составляющую, а изучение морфологических проявлений признается в некоторой степени устаревшим [39]. Взяв за основу современные представления о программируемой клеточной гибели, сформулируем понятие о ней, определим фундаментальные механизмы ее развития.

Апоптоз представляет собой энергозависимую, строго регулируемую и эффективную форму клеточной гибели, результатом которой является сморщивание клетки, конденсация хроматина, фрагментация ядра и образование в цитоплазме крупных вакуолей, явление, получившее название «blebbing» [19]. Данная разновидность программируемой клеточной гибели развивается по двум сценариям, вследствие активации внешнего или внутреннего сигнальных путей инициации апоптоза [19, 39, 47]. Для реализации внешнего сигнального пути необходимым условием является взаимодействие так называемых «лигандов смерти» со своими рецепторами на поверхности клеточных мембран. Одними из наиболее распространенных «лигандов смерти» являются белки суперсемейства Fas и TNF 10, хорошо известным представителем которого является фактор некроза опухолей альфа (TNF- α). Взаимодействие «лиганд-рецептор» приводит к активации в цитоплазме клетки аспартат-зависимых протеаз, больше известных как прокаспазы (прокаспазы-8, -10, -2), при их непосредственном участии происходит сборка «смерть-индуцирующего сигнального комплекса» (death inducing signaling complex, DISC), который является платформой активации эффекторных каспаз (каспазы-3, -8, -9) – главных белков, участвующих в развитии апоптоза, результатом их активности является крупномасштабная фрагментация молекул ДНК и нарушение целостности мембран митохондрий [19]. Начальным звеном внутреннего сигнального пути развития апоптоза выступают поврежденные митохондрии. Наружная и внутренняя мембраны этих органелл становятся проницаемыми вследствие перегрузки цитоплазмы ионами кальция, угнетения мембранного потенциала, нарастающего отека [39], активности каспазы-8 [7], в результате содержащийся в норме внутри митохондрий цитохром С «перетекает» в цитоплазму клетки и связывается с цитоплазматическим адаптерным белком Araf-1 (apoptotic protease activation factor-1, фактор активации протеаз апоптоза-1), повышая сродство последнего к dATP (дезоксиаденозинтрифосфат) [49]. Формирующийся супрамолекулярный комплекс – апоптосома – активирует прокаспазу-9 и запускает тем

самым протеолитический каскад каспаза-9 – каспаза-3. Описанные реакции приводят к генерализованному рассеиванию мембранного потенциала, высвобождению токсичных молекул из внутренней мембраны митохондрий, необратимому угнетению дыхательной цепи, развиваются биоэнергетическая и метаболическая катастрофы, ускоряющие реализацию программ клеточной гибели [39, 19]. Схема развития сценариев апоптоза представлена на рис. 1. Необходимо отметить, что наравне с проапоптозными, в клетках запускаются и антиапоптозные механизмы, поддерживающие функциональную целостность клетки в период стрессового воздействия, однако они быстро истощаются, тогда как проапоптозный сигнал, как правило, носит избыточный характер [20]. Отсутствие кровотока в донорском органе и, как следствие, нарастающая ишемия, являются непосредственной причиной запуска сценариев программируемой клеточной гибели. Как было отмечено ранее, апоптоз – это энергозависимая форма программируемой клеточной гибели. В физиологических условиях при повреждении клетки в ядре немедленно активируются репаративные процессы АТФ-зависимым ферментом PARP (poly-ADP-ribose polymerase), восстанавливающим целостность ДНК. При апоптозе происходит быстрая инактивация данного соединения, так как весь имеющийся в клетке запас АТФ необходим для реализации клеточной гибели. Как только запасы АТФ истощаются, на смену апоптозу приходит некроз [50]. Патогномичным признаком апоптоза является набор стереотипных морфологических изменений (конденсация хроматина, фрагментация ядра, сморщивание клетки, формирование апоптоз-

ных телец и др.) Некроз, в свою очередь, лишен характерных проявлений, поэтому в течение долгого времени существовало исторически сложившееся мнение, что это нерегулируемая форма клеточной гибели, развивающаяся в результате неспецифического стрессорного воздействия. В работе Hitomi et al. освещаются сложные молекулярные механизмы, регулирующие некроз [47]. Он может развиваться в результате взаимодействия лигандов со специфическими рецепторами на поверхности мембран, выделяются также генетические, эпигенетические и фармакологические механизмы регуляции некроза [41]. В 2008 году G. Kroemer et al. впервые определили некроптоз как серин/треонин киназа RIP1-зависимую форму программируемой клеточной гибели [57], которая развивается при условиях, когда выполнение программ апоптоза невозможно по какой-либо причине.

АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ИШЕМИЧЕСКУЮ ФАЗУ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТРАВМЫ

Повышение проницаемости мембран в конечной фазе каждого из описанных сценариев клеточной гибели приводит к высвобождению из клеток эндогенных молекул, известных под общим названием «особо опасные соединения» (danger-associated molecular patterns, DAMPs), способных через систему TLR-рецепторов стимулировать иммунный ответ, вызывая прямую активацию цитотоксических Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток (АПК). Данные соединения, например мочевая кислота или белок высокоподвижной группы-1 (high

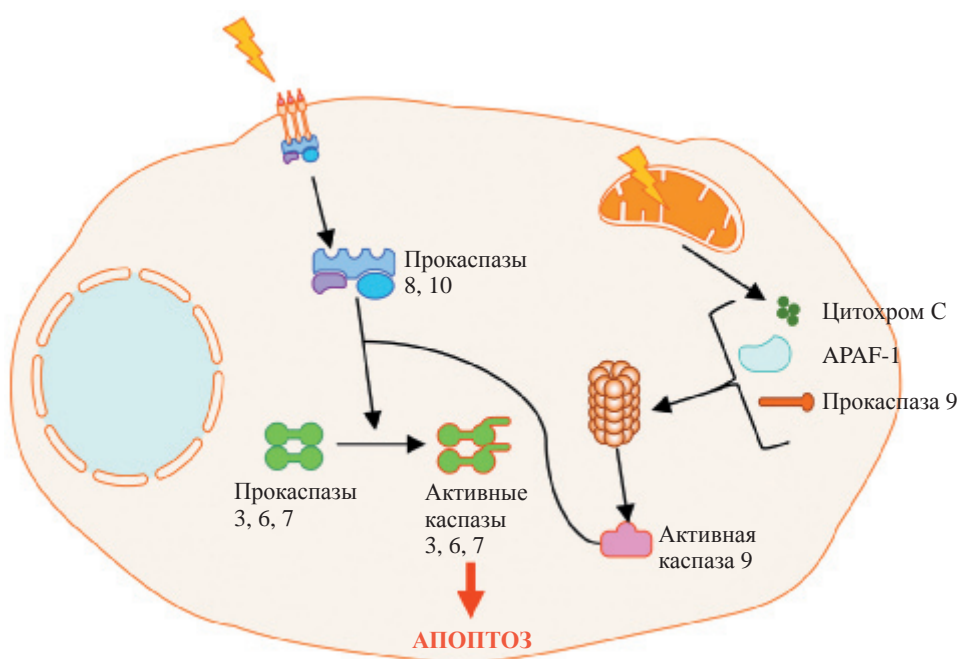


Рис. 1. Схема развития апоптоза по внешнему и внутреннему сигнальному пути

mobility group protein-1, HMGP-1), активируют АПК и макрофаги, стимулируя тем самым воспалительную реакцию [44, 48].

Обобщив изложенный выше материал, выделим следующие этапы ишемической фазы ишемически-реперфузионных повреждений: 1) угнетение нормального метаболизма и нарушение функционально-морфологической организации органа; 2) активация механизмов лейкоцитарной агрессии, с вовлечением форменных элементов крови (эритроциты, тромбоциты), каскад адгезии; 3) тотальный блок микроциркуляторного русла и сосудов более крупного диаметра лейкоцитарными конгломератами, а также вследствие нарастающего отека; 4) презентация антигенной информации; 5) активация системы комплемента; 6) гиперпродукция свободных радикалов и других провоспалительных соединений; 7) запуск и реализация программируемой клеточной гибели (апоптоза и некроптоза). На данном этапе закладываются основы иммунологического и свободнорадикального повреждения органов, предопределяющего исход последующей трансплантации еще до реперфузии.

АКТИВАЦИЯ СИСТЕМ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В РЕПЕРФУЗИОННУЮ ФАЗУ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТРАВМЫ

Возобновление кровотока в трансплантате после пересадки приводит к лавинообразному увеличению количества свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на все органические структуры, от биологических молекул до клеточных мембран [53], активированные клетки поврежденного эндотелия повторно начинают вырабатывать цито- и хемокины, экспрессировать молекулы адгезии, усиливая тем самым воспалительную реакцию [63]. В течение нескольких часов после реперфузии в трансплантат устремляются нейтрофилы и макрофаги реципиента, уже сами по себе они становятся источниками хемокинов, приводя к активации Т-лимфоцитов, миграции которых способствует выработка поврежденным эндотелием хемотаксических сигналов, таких, например, как macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) [51, 36]. Восстановление кровотока в пересаженном органе приводит к миграции лейкоцитов донора во вторичные лимфоидные органы (селезенка, лимфатические узлы), где они представляют антигенную информацию наивным Т-лимфоцитам реципиента, приводя к их трансформации в компетентные клетки иммунной системы [67]. Активированные Т-лимфоциты с током крови попадают в орган, накапливаются в просвете сосудов, приводя к их повторной обтурации, запуску системы комплемента и каскада тромбооб-

разования [108]. Происходит мобилизация как врожденной, так и адаптивной иммунной системы [63]. Основная роль в развитии ишемии-реперфузии и активации иммунитета многими авторами отводится активации TLR-рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9), представленных на поверхности эндотелия, эпителия, лейкоцитов и дендритных клеток. Их основным свойством является способность распознавать «особо опасные» и «патологические» молекулярные «паттерны» (danger associated molecular pattern, DAMP и pathogen associated molecular pattern, PAMP) и немедленно стимулировать иммунный ответ [59, 61, 71, 80]. Восстановление после реперфузии доставки кислорода и глюкозы в ткани запускает как процессы репарации, так и приостановленный, вследствие энергетического дефицита апоптоз [26]. Апоптоз клеток эндотелия сам по себе является основным предрасполагающим фактором развития трансплантационной васкулопатии [15, 64]. Клетки эндотелия, подвергающиеся апоптозу, вырабатывают сигналы (фракталькин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилсерин, эпидермальный ростовой фактор-8), стимулирующие миграцию макрофагов, моноцитов и Т-лимфоцитов в поврежденные участки органа. Происходит фагоцитоз нежизнеспособных апоптозных клеток, инициируются репаративные процессы, но зачастую они носят патологический характер, под воздействием ростовых факторов соединительной ткани (CTGF) в трансплантате развиваются фиброз и неадекватный ангиогенез [45].

Повреждение донорских органов, таким образом, имеет мультифакториальную природу, реципиенту выполняется трансплантация «неполноценного» органа, в котором продолжают процессы иммунной агрессии (хроническое отторжение), программируемой клеточной гибели, фиброгенеза, степень выраженности которых зависит от источника донорского материала, времени первичной тепловой ишемии, срока и вида консервации, продолжительности вторичной тепловой ишемии, длительности нахождения в отделении реанимации и др.

Существуют ли способы терапевтического воздействия на поврежденные донорские органы с целью восстановления их функционального состояния, продления срока эффективной работы, снижения частоты развития острых и хронических реакций отторжения, проявлений трансплантационной васкулопатии? Развитие генной терапии на современном этапе открывает многообещающие перспективы в поиске ответа на эти вопросы.

АНТИСМЫСЛОВАЯ ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Антисмысловая генная терапия является перспективным методом лечения, в основе которого

лежит направленное подавление экспрессии генетического материала. В настоящее время в мировой практике применяются три метода подавления экспрессии генов – это антисмысловые олигонуклеотиды (АСОН), рибозимы и малые интерферирующие РНК (миРНК) [88]. АСОН представляют собой короткие участки ДНК или РНК, комплементарные матричной РНК (мРНК), которые, попадая в клетку, образуют двухцепочечные последовательности с мРНК, последние распознаются ферментом РНКазой и уничтожаются. АСОН весьма успешно применяются в экспериментальных условиях, однако отсутствие надлежащих систем доставки ограничивает их широкое применение в клинической практике [81]. К рибозимам относятся каталитически активные РНК, состоящие из трех спиралей, механизм действия которых заключается в направленной деградации комплементарных одноцепочечных последовательностей РНК в результате реакций трансэтерификации или гидролиза. Вследствие крайней нестабильности этих соединений в сыворотке крови, от нескольких секунд до минут, возможность терапевтического применения данных соединений не исследовалась [104, 109]. Открытие в 1998 году РНК-интерференции произвело революцию в мире генной терапии (рис. 2). За описание этого феномена и перспектив его применения в клинической практике американские ученые Craig Mello и Andrew Fire в октябре 2006 были удостоены Нобелевской премии по медицине [89]. В естественных условиях РНК-интерференция представляет собой защитный механизм, оберегающий геном от инвазии чужеродного мобильного генетического материала вирусов или транспозонов, приводящий

к продукции абберантных РНК [29]. Оказавшись в клетке, двухцепочечные РНК «разрезаются» ферментом Dicer с формированием коротких, состоящих из 19–21 нуклеотидов участков – собственно миРНК. Далее в цитоплазме происходит сборка RISC-комплекса (RNA-induced silencing complex), в результате активности которого антисмысловая последовательность миРНК связывается с комплементарной мРНК, что приводит к деградации последней и, как следствие, блоку трансляции [98, 104]. Использование для подавления экспрессии генов миРНК и феномена РНК-интерференции оказалось, по сообщению ряда авторов, в 1000 раз эффективнее применения для тех же целей антисмысловых олигонуклеотидов, что позволяет считать данный метод «золотым стандартом» антисмысловой генной терапии [88]. Основными преимуществами применения миРНК перед другими методами генонаправленной терапии являются: 1) эффективность подавления экспрессии генов; 2) высокая специфичность действия [13]; 3) сохранение подавления экспрессии генов на протяжении нескольких клеточных циклов [68]; 5) возможность ингибировать экспрессию нескольких генов одновременно [17].

Несмотря на большое количество экспериментальных исследований в различных областях медицины, на данный момент существует только один официально разрешенный к применению медицинский препарат на основе миРНК – Витравен® (Фомивирсен), используемый для лечения цитомегаловирусного поражения сетчатки у больных СПИДом. В основе его действия лежит подавление экспрессии информации вирусной мРНК посредством РНК-интерференции [30]. Главными препят-

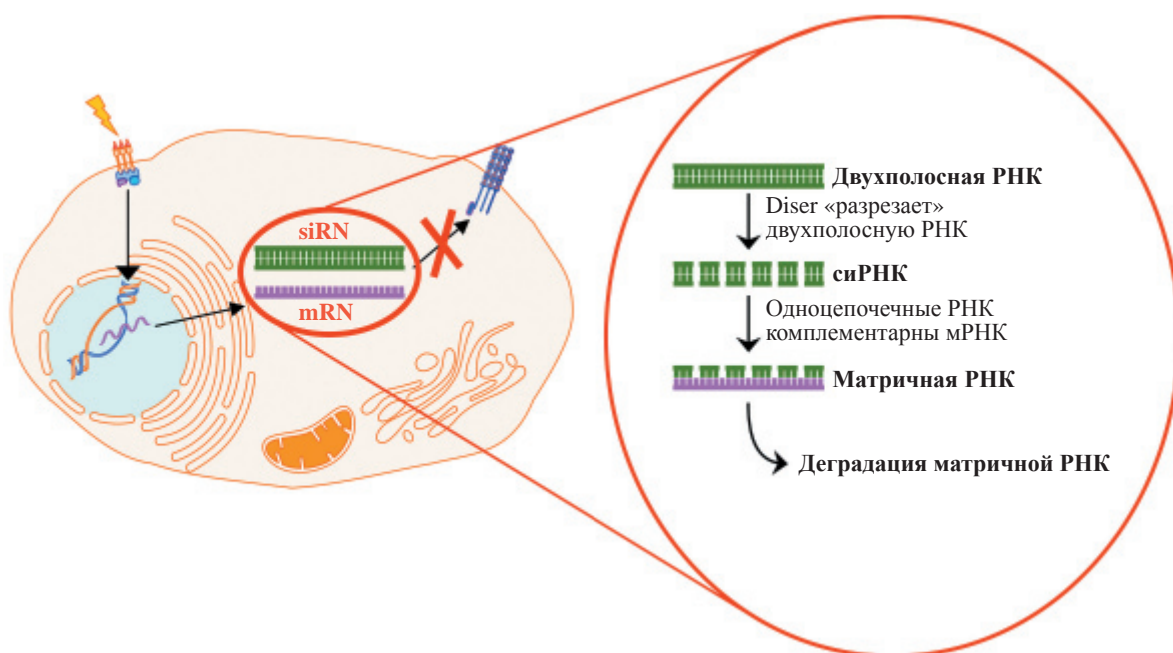


Рис. 2. Схема феномена РНК-интерференции

ствиями к широкому применению терапевтических миРНК в повседневной клинической практике стало отсутствие эффективных систем доставки [5] и, как следствие, развитие ряда нежелательных эффектов. К основным побочным эффектам относятся: 1) неспецифическая аккумуляция миРНК [9]; 2) быстрая деградация под воздействием нуклеаз; 3) токсичность; 4) потенциальная онкогенность; 5) способность активировать систему врожденного иммунитета, запуская интерфероновый ответ и активируя сигнальные пути TLR-рецепторов [25, 33]. Подробное описание разрабатываемых в настоящее время методов доставки миРНК, позволяющих минимизировать негативные эффекты их применения и добиться оптимального терапевтического действия, выходит за рамки данной статьи, этой проблеме посвящены исчерпывающие обзоры [6, 60, 71, 88, 99, 105].

Особенности получения донорских органов, связанные с их транспортировкой и хранением до пересадки, создают оптимальные условия для применения генной терапии трансплантатов *ex vivo*, сводя к минимуму риск эктопической экспрессии генов [92]. Прямое введение синтетических миРНК обеспечивает кратковременное подавление экспрессии целевых генов, тогда как использование векторных средств доставки позволяет добиться длительного эффекта. Существующие в настоящее время средства доставки миРНК в донорский орган делятся на невирусные и вирусные векторы. Наиболее распространенные невирусные векторы описаны в обзоре Van der Woude et al. [103], их достоинством является низкая иммуногенность, к недостаткам можно отнести очень низкую терапевтическую активность и нацеленность, в основном, на клетки почечных клубочков. Основные невирусные средства доставки миРНК и их свойства приведены в табл. 1. Вирусные векторы более эффективны, чем средства первой группы. Выделяют аденовирусные, адено-ассоциированные, ретровирусные и лентовирусные векторы, отличающиеся по степени выраженности терапевтического эффекта и иммуногенности [97]. Аденовирусные системы доставки активны при низких температурах, могут быть нацелены на различные клетки, однако обладают непродолжительным действием и крайней иммуногенностью. В двух исследованиях на грызунах описаны положительные эффекты применения аденовирусных векторов на этапе трансплантации [8] и холодного хранения [96, 102]. Основные разновидности систем доставки, их достоинства и недостатки указаны в табл. 1.

Достигнуты, пока в эксперименте, впечатляющие результаты использования миРНК в трансплантации. Так, например, группой Wu из Медицинского университета Чунцин (Китай) [106]

продемонстрированы положительные эффекты применения миРНК, подавляющей экспрессию ростового фактора соединительной ткани $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), для предупреждения развития фиброза почечных трансплантатов. Min et al. в своей работе описывают снижение выраженности повреждения почечных трансплантатов с 75% у экспериментальных животных контрольной группы, до 10% у мышей, получавших миРНК, направленные на подавление каспазы-3 и компонента комплемента C3 [72]. Той же группой ученых опубликованы обнадеживающие экспериментальные данные об использовании миРНК в консервирующем растворе для подавления экспрессии молекул Fas, TNF α и TLR4 с целью подавления апоптоза, воспалительной реакции и активации врожденного иммунитета при ишемии-реперфузии миокарда и печени [70, 71].

Очевидно, что антисмысловая генная терапия – одна из самых перспективных и бурно развивающихся областей медицины на сегодняшний день, а феномен РНК-интерференции наиболее мощный ее инструмент. Успешное применение миРНК в клинической практике, в том числе и в трансплантации, ограничивается отсутствием надежного средства целевой доставки препаратов в органы и ткани, позволяющего избежать или свести к минимуму проявление побочных явлений, сохраняя при этом стойкий терапевтический эффект.

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ АППАРАТНАЯ ПЕРФУЗИЯ – ОПТИМАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДОСТАВКИ

Преимущества нормотермической аппаратной перфузии перед другими методами консервации донорских органов (статическое холодное хранение и гипотермическая аппаратная перфузия) в настоящее время не вызывают сомнений [34, 35, 47].

Нормотермическая аппаратная перфузия является единственным способом восстановления и поддержания жизнеспособности ишемически поврежденных органов, получаемых от доноров с расширенными критериями [87]. Возобновление и поддержание постоянного кровообращения в трансплантате, обеспечение органа энергетическими субстратами и кислородом создает условия для восстановления аэробного метаболизма, способствует редукции ишемически-реперфузионных повреждений [34, 47]. Аппаратная перфузия позволяет проводить непрерывный мониторинг состояния трансплантатов на основе лабораторных показателей, управлять параметрами перфузии и проводить терапевтическую коррекцию патологических сдвигов, что позволяет говорить не столько о перфузионной консервации, сколько о перфузионной реабилитации донорских органов, восстановлении

Таблица 1

Достоинства и недостатки известных органических оболочек невирусных систем доставки миРНК

Тип носителя	Достоинства	Недостатки
Катионные липосомы	<ul style="list-style-type: none"> – Биodeградируемость – Повышенная эффективность взаимодействия с отрицательно заряженными мембранами клеток <i>in vitro</i> – Возможность модификации поверхности липосом полимерами и нацеливающими агентами 	<ul style="list-style-type: none"> – Адсорбция на поверхности липосом отрицательно заряженных сывороточных белков – Способность к агрегации – Способность индуцировать иммунный ответ у хозяина – Цитотоксичность – Способность к индукции экспрессии случайных генов
Нейтральные липосомы	<ul style="list-style-type: none"> – Биodeградируемость – Сниженная сорбция сывороточных белков – Возможность модификации поверхности липосом полимерами и нацеливающими агентами 	<ul style="list-style-type: none"> – Способность к агрегации – Способность индуцировать иммунный ответ у хозяина
Экзосомы	<ul style="list-style-type: none"> – Биосовместимость и биodeградируемость – Возможность нацеливания 	<ul style="list-style-type: none"> – Вряд затратный способ получения носителей – Высокая стоимость получения носителей – Невозможность автоматизации процесса производства
Полиплексы из ателоколлагена	<ul style="list-style-type: none"> – Биосовместимость и биodeградируемость – Низкая иммуногенность – Низкая токсичность – Способность к биodeградации 	Нет данных
Полиплексы из циклодекстринов	<ul style="list-style-type: none"> – Низкая иммуногенность – Возможность модификации полимерами и нацеливающими агентами 	Нет данных
Хитозан	<ul style="list-style-type: none"> – Биodeградируемость – Мукоадгезивные свойства и способность проникать через слизистые оболочки – Повышенная эффективность взаимодействия с отрицательно заряженными мембранами клеток <i>in vitro</i> 	Нет данных
Пептиды и белки	<ul style="list-style-type: none"> – Возможность модификации нацеливающими агентами 	Нет данных
Полиэтиленимин	<ul style="list-style-type: none"> – Возможность модификации поверхности полимерами и нацеливающими агентами 	<ul style="list-style-type: none"> – Цитотоксичность – Способность индуцировать иммунный ответ у хозяина
Полилизин	<ul style="list-style-type: none"> – Возможность модификации поверхности полимерами 	<ul style="list-style-type: none"> – Цитотоксичность

и поддержания в них, если так можно выразиться, искусственной жизни как в теле донора, так и *ex vivo*. Повреждающая роль лейкоцитарной агрессии хорошо изучена, реализация ее основных этапов описана в данной статье. Постоянное удаление лейкоцитов из перфузионного контура как на этапе перфузии в теле донора *in situ*, так и изолированных органов *ex vivo* позволяет существенно снизить степень выраженности ишемически-реперфузионного повреждения на всех этапах – от эксплантации до реперфузии в теле реципиента. В этом смысле единственной проблемой, требующей решения, остается реализация программируемой клеточной гибели после пересадки, развитие которой влечет за собой активацию систем врожденного и адаптивного иммунитета, патологических компен-

саторных механизмов, исходом которых является хроническая трансплантационная нефропатия, приводящая в конечном счете к утрате трансплантатов. Перспективным ключом к решению данной проблемы представляется генонаправленная антисмысловая терапия донорских органов на этапе изолированной нормотермической гемоперфузии [75, 76]. Особенности данной методики состоят в возможности использовать для терапевтических целей безоболочечные миРНК, «мишени» которых определены, доставляя их непосредственно в донорский орган, что позволит избежать развития побочных эффектов, сопутствующих системному назначению, а также поддерживать необходимые терапевтические концентрации, восполняя уровень миРНК в перфузионном контуре, добываясь стой-

кого подавления экспрессии нежелательных генов. Таким образом, изолированная нормотермическая гемоперфузия органов может рассматриваться как оптимальное средство таргетной доставки миРНК. Использование в качестве средств доставки целевых миРНК перфузионных систем создает терапевтический инструмент, позволяющий непрерывно воздействовать на донорские органы на всех этапах трансплантации, изменяя их свойства, регулируя внутриклеточные механизмы поддержания гомеостаза, процессы физиологической репарации, определяя положительные исходы пересадок органов от любых категорий доноров, в том числе и в долгосрочной перспективе, что способно привести к радикальному расширению пула донорских органов, повышая тем самым доступность трансплантации нуждающимся в ней категориям пациентов, позволяя преодолеть главную проблему трансплантации – дефицит донорских органов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скулачев В.П. Явление запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросовский образовательный журнал. 2001. Т. 7. № 6. С. 1–10.
2. Иванов К.П. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2004. № 4. С. 3–13.
3. Allen B., Ilbawi M. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery // *Perfusion*. 2001. Vol. 16. P. 19–29.
4. Anversa P., Cheng W., Liu Y., Leri A. et al. Apoptosis and myocardial infarction // *Basic. Res. Cardiol.* 1998. Vol. 93 (3). P. 8–12.
5. Baranova A.V., Marakhonov A.V., Skoblov M.Yu. siRNA characteristics and properties of its nonviral delivery systems // *Molecular Biology*. 2012. Vol. 46 (3). P. 371–386.
6. Baranova A.V., Marakhonov A.V., Skoblov M.Yu. Types of non-viral delivery systems of small interfering RNA // *Molecular Biology*. 2012. Vol. 46 (3). P. 387–401.
7. Barnhart B.C., Lee J.C., Alappat E.C. et al. The death effector domain protein family // *Oncogene*. 2003. Vol. 22 (53). P. 8634–8644.
8. Blydt-Hansen T.D. et al. Gene transfer-induced local HO-1 overexpression protects rat kidney transplants from IRI // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 745–754.
9. Braasch D.A., Paroo Z., Constantinescu A. Biodistribution of phosphodiester and phosphorothioate siRNA // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14 (5). P. 1139–1143.
10. Cantarovich F., Heguilén R., Filho M.A. et al. An international opinion poll of well-educated people regarding awareness and feelings about organ donation for transplantation // *Transpl. Int.* 2007. Vol. 20 (6). P. 512–518.
11. Cecka J.M. Donors without a heartbeat // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347 (4). P. 281–283.
12. Celi A., Pellegrini G., Lorenzet R., De Blasi A., et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1994. Vol. 91 (19). P. 8767–8771.
13. Celotto A.M., Graveley B.R. Exon-specific RNAi: a tool for dissecting the functional relevance of alternative splicing // *RNA*. 2002. Vol. 8 (6). P. 718–724.
14. Cho W.Y., Terasaki P.I., Cecka J.I. Transplantation of kidneys from donors whose hearts stopped beating // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 221–225.
15. Choy J.C., Cruz R.P., Kerjner A. et al. Granzyme B induces endothelial cell apoptosis and contributes to the development of transplant vascular disease // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (3). P. 494–499.
16. Clark P.A., Drain M., Malone M.P. Addressing patients' emotional and spiritual needs // *Jt Comm. J. Qual. Saf.* 2003. Vol. 29 (12). P. 659–670.
17. Contreras J.L., Vilatoba M., Eckstein C. et al. Caspase-8 and caspase-3 small interfering RNA decreases ischemia/reperfusion injury to the liver in mice // *Surgery*. 2004. Vol. 136 (2). P. 390–400.
18. Cypel M., de Perrot M., Keshavjee S. et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9 (10). P. 2262–2269.
19. Darwish R.S. Regulatory mechanisms of apoptosis in regularly dividing cells // *Cell Health and Cytoskeleton*. 2010. Vol. 2. P. 59–68.
20. David K.K., Sasaki M., Yu S.W. et al. EndoG is dispensable in embryogenesis and apoptosis // *Cell. Death. Differ.* 2006. Vol. 13 (7). P. 1147–1155.
21. De Vries A.J., Gu Y.J., Post W.J. et al. Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies // *Perfusion*. 2003. Vol. 18. P. 31–38.
22. de Vries D.K., Lindeman J.H., Tsikas D. et al. Early renal ischemia-reperfusion injury in humans is dominated by IL-6 release from the allograft // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9 (7). P. 1574–1584.
23. Delmonico F.L., Harmon W.E. Use of expanded criteria donors in solid organ transplantation // *Curr. Opin. Organ Transpl.* 2000. Vol. 5 (3). P. 227–231.
24. Delmonico F.L., Dominguez-Gil B., Matesanz R., Noel L. A call for government accountability to achieve national self-sufficiency in organ donation and transplantation // *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1414–1418.
25. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA // *Science*. 2004. Vol. 303 (5663). P. 1529–1531.
26. Djamali A., Vidyasagar A., Adulla M. et al. Nox-2 is a modulator of fibrogenesis in kidney allografts // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9. P. 74–82.
27. Doevendans P.A., Cramer M.J., Lips D.J. et al. Role of apoptosis in reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* 2004. Vol. 61 (3). P. 414–426.
28. Dolegowska B., Blogowski W., Domanski L. Clinical evidence of the association between serum perioperative

- changes in xanthine metabolizing enzymes activity and early post-transplant kidney allograft function // *J. Am. Coll Surg.* 2010. Vol. № 211 (5). P. 587–595.
29. *Dumont E.A., Hofstra L., Liem I.H., Boersma H.H.* Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction // *Lancet.* 2000. Vol. 356 (9225). P. 209–212.
 30. *Elbashir S.M., Bechert K., Tuschl T. et al.* Identification of essential genes in cultured mammalian cells using small interfering RNAs // *J. Cell Sci.* 2001. Vol. 114 (24). P. 4557–4565.
 31. *Favreau F., Thuillier R., Cau J. et al.* Antithrombin therapy during warm ischemia and cold preservation prevents chronic kidney graft fibrosis in a DCD model // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 10. P. 30–39.
 32. *Fattal E., Bochot A.* Ocular delivery of nucleic acids: antisense oligonucleotides, aptamers and siRNA // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58 (11). P. 1203–1223.
 33. *Fernandes E.S., Courade J.P., Keeble J.E. et al.* Tumour necrosis factor alpha mediates transient receptor potential vanilloid 1-dependent bilateral thermal hyperalgesia with distinct peripheral roles of interleukin-1beta, protein kinase C and cyclooxygenase-2 signalling // *Pain.* 2009. Vol. 142 (3). P. 264–274.
 34. *Flavell R.A., Alexopoulou L., Holt A.C. et al.* Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3 // *Nature.* 2001. Vol. 413 (6857). P. 732–738.
 35. *Fondevila C. et al.* In vivo normothermic recirculation: an update // *Curr. Op. Organ Transplant.* 2010. Vol. 15. P. 173–176.
 36. *Friend P.J. et al.* Ex vivo normothermic liver perfusion: an update // *Curr. Op. Organ. Transplant.* 2010. Vol. 15. P. 167–172.
 37. *Furuichi K., Yokoyama H., Wada T.* Chemokines in renal fibrosis // *Contrib. Nephrol.* 2003. Vol. 139. P. 66–89.
 38. *Galluzzi L., Kroemer G., Vandenabeele P. et al.* Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell. Death. Differ.* 2009. Vol. 16 (1). P. 3–11.
 39. *Galluzzi L., Maiuri M.C., Vitale I. et al.* Cell death modalities: classification and pathophysiological implications // *Cell. Death. Differ.* 2007. Vol. 14 (7). P. 1237–1243.
 40. *Galluzzi L., Vitale L., Abrams J.M. et al.* Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012 // *Cell. Death. and Differentiation.* 2011. Vol. 19. P. 107–120.
 41. *Garcia C.E., Bramhall S., Mirza D.F.* Use of marginal donors // *Curr. Opinion in Organ Transpl.* 2000. Vol. 5. P. 50–56.
 42. *Goldstein P., Kroemer G.* Cell death by necrosis: towards a molecular definition // *Trends. Biochem. Sci.* 2007. Vol. 32 (1). P. 37–43.
 43. *Gottlieb R.A., Burlison K.O., Kloner R.A. et al.* Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94 (4). P. 1621–1628.
 44. *Granger D.N., Senchenkova E.* Leukocyte-Endothelial cell adhesion // *Inflammation and the Microcirculation / San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.* 2010. P. 29–38.
 45. *Graper L.* Eine neue Anschauung uber physiologische-Zellausschaltung // *Arch. Zelforsch.* 1914. № 12. P. 373–394.
 46. *Hebert M., Pallet N., Dieude M. et al.* The Molecular Legacy of Apoptosis in Transplantation // *Am. J. Transplant.* 2012. Vol. 12. P. 1378–1384.
 47. *Hitomi J., Christofferson D.E. et al.* Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway // *Cell.* 2008. Vol. 135 (7). P. 1311–1323.
 48. *Hoogland E.R., van Heurn L.W., Snoeijs M.G.* DCD kidney transplantation results and measures to improve outcome // *Curr. Op. Organ Transplant.* 2010. Vol. 15. P. 177–182.
 49. *Hosgood S.A. et al.* Normothermic kidney preservation // *Curr. Op. Organ Transplant.* 2011. Vol. 16. P. 169–173.
 50. *Hotchkiss R.S., Strasser A., McDunn J.E.* Cell Death // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361 (16). P. 1570–1583.
 51. *Huang D.C., Adams J.M., Cory S.* The conserved N-terminal BH4 domain of Bcl-2 homologues is essential for inhibition of apoptosis and interaction with CED-4 // *EMBO J.* 1998. Vol. 17 (4). P. 1029–1039.
 52. *Jagtap P., Degterev A., Huang Z. et al.* Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury // *Nat. Chem. Biol.* 2005. Vol. 1 (2). P. 112–119.
 53. *Childress J.F., Liverman C.T.* Organ Donation: Opportunities for Action // *Institute of Medicine (U.S.). Committee on Increasing Rates of Organ Donation.* 2006. P. 6–7.
 54. *Jang H.R., Ko G.J., Wasowska B.A. et al.* The interaction between ischemia-reperfusion and immune responses in the kidney // *J. Mol. Med.* 2009. Vol. 87 (9). P. 859–864.
 55. *Kauffman M.H., Bennett L.E., McBride M.A. et al.* The expanded donor // *Transplant. Rev.* 1997. Vol. 11. P. 165–190.
 56. *Kim J., Seok Y.M., Jung K.J., Park K.M.* Reactive oxygen species/oxidative stress contributes to progression of kidney fibrosis following transient ischemic injury in mice // *Am. J. Physiol.* 2009. Vol. 297. P. F461–F470.
 57. *Koo D.H., Fuggle S.V.* Impact of ischemia/reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation // *Transplantation Reviews.* 2000. Vol. 14 (2). P. 210–224.
 58. *Koo D.H., Fuggle S.V.* The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury // *Transplantation.* 2002. Vol. 27. Vol. 73 (4). P. 493–499.
 59. *Kootstra G.* Asystolic or non-heartbeating donor // *Transplantation.* 1997. Vol. 63 (7). P. 917–921.
 60. *Kroemer G., Galluzzi L.* Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis // *Cell.* 2008. Vol. 135 (7). P. 1161–1163.
 61. *Kroemer G., Green D.R., Ferguson T. et al.* Immunogenic and tolerogenic cell death // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9 (5). P. 353–363.
 62. *Kupiec-Weglinski J.W., Zhai Y., Busuttill R.W.* Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation // *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11 (8). P. 11563–11569.

63. Kwon Y.J. Efficient and targeted delivery of siRNA in vivo // FEBS J. 2010. Vol. 277. P. 4814–4827.
64. Land W.G. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation // Transplantation. 2005. Vol. 79. P. 505–514.
65. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I. et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated // Nature. 2007. Vol. 7. P. 678–689.
66. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // Transplant Rev. 2009. Vol. 23 (1). P. 1–10.
67. Lipták P., Kemény E., Morvay Z. et al. Peritubular capillary damage in acute humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5 (12). P. 2870–2876.
68. Lisman T. Activation of coagulation by living donor kidney transplant early after reperfusion // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10. P. 434.
69. Luque Gálvez P., Álvarez-Vijande R. Study of cell energy charge in experimental kidney transplant with different warm ischemia periods // Actas. Urol. Esp. 2008. Vol. 32 (1). P. 41–58.
70. Maltzman J.S., Haase V.H. Low oxygen stimulates the immune system // Kidney Int. 2008. Vol. 73 (7). P. 797–799.
71. Mello C.C., Grishok A., Tabara H. Genetic requirements for inheritance of RNAi in *C. elegans* // Science. 2000. Vol. 287 (5462). P. 2494–2497.
72. Metzger R.A., Delmonico F.L., Feng S. et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation // Am. J. Transplant. 2003. Vol. 3 (4). P. 114–125.
73. Min W., Jevnikar A.M., Chen G. et al. Targeted Gene Silencing of TLR4 Using Liposomal Nanoparticles for Preventing Liver Ischemia Reperfusion Injury // Am. J. of Transplant. 2011. Vol. 11. P. 1835–1844.
74. Min W.P. et al. Novel Small Interfering RNA-Containing Solution Protecting Donor Organs in Heart Transplantation // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 1099–1107.
75. Min W.P. et al. Protection of Renal Ischemia Injury using Combination Gene Silencing of Complement 3 and Caspase 3 Genes // Transplantation. 2006. Vol. 82. P. 1781–1786.
76. Moers C., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. Non-heart beating organ donation: overview and future perspectives // Transplant. International. 2007. Vol. 20 (7). P. 567–575.
77. Mone T.D. The business of organ procurement // Curr. Opin. Organ Transplant. 2002. Vol. 7. P. 60–64.
78. Nicholson M.L. et al. Naked small interfering RNA of caspase-3 in preservation solution and autologous blood perfusate protects isolated ischemic porcine kidneys // Transplantation. 2011. Vol. 91 (5). P. 501–507.
79. Nicholson M.L., Yates P.J., Hosgood S.A. Leukocyte and platelet depletion improves blood flow and function in a renal transplant model // J. Surg. Res. 2012. Vol. № 172 (1). P. 159–164.
80. Novitzky D. Donor management: state of the art // Transplant Proc. 1997. Vol. 29 (8). P. 3773–3775.
81. Ollinger R., Pratschke J. Role of heme oxygenase-1 in transplantation // Transpl. Int. 2010. Vol. 23 (11). P. 1071–1081.
82. Ploeg R.J., Bouma H.R., Schuurts T.A. Signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9 (5). P. 989–997.
83. Leuvenink H.G., Ploeg R.J., Damman J. et al. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury // Am. J. Transplant. 2011. Vol. 11 (4). P. 660–669.
84. Leuvenink H.G., Ploeg R.J., Welmoet H. et al. Brain death induced injury // Curr. Op. 2011. Vol. 16 (2).
85. Reischl D., Zimmer A. Drug delivery of siRNA therapeutics: potentials and limits of nanosystems // Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 2009. Vol. 5 (1). P. 8–20.
86. Rosengard B.R., Delmonico F.L., Kauffman H.M. et al. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol // Am. J. Transplant. 2002. Vol. 2 (8). P. 761–768.
87. Reznik O., Skvortsov A., Moysyuk Y. et al. Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one H warm ischemic time: resuscitation by extracorporeal normothermic abdominal perfusion «in situ» by leukocytes-free oxygenated blood // Clin. Transplant. 2010. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01333.x
88. Rosental R. Organ Donors: Deceased or alive? Quo Vadis? // Annals of Transplantation. 2006. Vol. 11 (3). P. 49–51.
89. Rowinski W., Kosieradzki M. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40 (10). P. 3279–3288.
90. Samankatiwat P., Samartzis I., Lertsithichai P. et al. Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies // Perfusion. 2003. Vol. 18. P. 95–105.
91. Sanchez-Fructuoso A.I., Prats D. et al. Non-heart beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid // J. Nephrol. 2003. Vol. 16 (3). P. 387–392.
92. Segura T., Tokatlian T. siRNA applications in nanomedicine // Nanomed. Nanobiotechnol. 2010. Vol. 2. P. 305–315.
93. Sharpe C.C., Wang J.H., Hendry B.M. Silencing genes in the kidney: antisense or RNA interference? // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23 (7). P. 2115–2118.
94. Simmons M.N., Schreiber M.J., Gill I.S. Surgical renal ischemia: a contemporary overview // J. Urol. 2008. Vol. 180 (1). P. 19–30.
95. Snoeijs M.G., Winkens B., Heemskerk M.B. et al. Kidney transplantation from donors after cardiac death: a 25-year experience // Transplantation. 2010. Vol. 90. P. 1106–1112
96. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease // Biochem Pharmacol. 2009. Vol. 78 (6). P. 539–552.
97. Steen S., Ingemansson R., Lindstedt S. et al. Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2011. Vol. 12 (2). P. 162–165.
98. Stokman G., Qin Y., Racz Z. et al. Application of siRNA in targeting protein expression in kidney disease // Adv. Drug Deliv Rev. 2010. Vol. 62. P. 1378–1389.

99. *Stubenitsky B.M., Booster M.H., Nidersting A.P.* Kidney preservation in the next millennium // *Transpl. Int.* 1999. Vol. 12. P. 83–91.
100. *Tessmer C.S., da Silva A.R., Barcellos F.C. et al.* Do people accept brain death as death? A study in Brazil // *Prog Transplant.* 2007. Vol. 17 (1). P. 63–67.
101. *Thuillier R., Tillement J.P., Hauet T.* Renal protective effect of metabolic therapy in patients with coronary artery disease and diabetes: from bench to bed side // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15. P. 863–882.
102. *Tomasoni S. et al.* CTLA4Ig gene transfer prolongs survival and induces donor-specific tolerance in rat renal allograft // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. P. 747–752.
103. *Van der Wouden E.A., Sandovici M., Henning R.H. et al.* Approaches and methods in gene therapy for kidney disease // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2004. Vol. 50. P. 13–24.
104. *Wacheck V., Cejka D., Losert D.* Short interfering RNA (siRNA): tool or therapeutic? // *Clinical Science.* 2006. Vol. 110. P. 47–58.
105. *Walton S.P. et al.* Designing Highly Active siRNAs for Therapeutic Applications // *FEBS J.* 2010. Vol. 277 (23). P. 4806–4813.
106. *Wu Xiao-hou et al.* Transforming growth factor- β 1 short hairpin RNA inhibits renal allograft fibrosis // *Chinese Medical Journal.* 2011. Vol. 124 (5). P. 655–663.
107. *Yan S.F., Lawson C.A., Stern D.M., Pinsky D.J.* Hypoxia-mediated modulation of vascular function – implications for organ preservation and thrombogenesis: Roger S. Mitchell lecture. *Chest.* 1998. Vol. 114 (1). P. 46S–50S.
108. *Yao Y., Wang C., Varshney R.R., Wang D.A.* Antisense makes sense in engineered regenerative medicine // *Pharm. Res.* 2009. Vol. 26. P. 263–275.



ПОЗДРАВЛЯЕМ НАТАЛЬЮ АРКАДЬЕВНУ ТОМИЛИНУ

7 марта 2013 г. отмечает юбилей профессор Наталья Аркадьевна Томилина, ведущий нефролог России, руководитель отделения нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», главный специалист по нефрологии Департамента здравоохранения г. Москвы. В ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова Наталья Аркадьевна работает с 1969 г., после успешного окончания аспирантуры. В 1988 году Н.А. Томилина защитила докторскую диссертацию на тему: «Нефропатия отторжения (диагностика, клиника, варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия)», а с 1989 г. руководит отделением нефрологических проблем трансплантации почки.

Основное направление научных интересов Н.А. Томилиной – это проблема отдаленных результатов трансплантации почки и разработка оптимальных режимов поддерживающей иммуносупрессии. С целью повышения результативности трансплантации почки Н.А. Томилина организовала и внедрила в практику специальную систему наблюдения реципиентов трансплантированной почки сначала в Институте трансплантологии, а затем и в широкой сети отделений нефротрансплантологии в Российской Федерации. Воспитанница заслуженного деятеля науки РСФСР профессора М.Я. Ратнер, Наталья Аркадьевна – эрудированный специалист в области не только трансплантационной нефрологии, но и широкого спектра проблем общей нефрологии и клинической патофизиологии почек. Масштабность личности и энергия Натальи Аркадьевны вызывают восхищение. Она успешно сочетает научную и практическую деятельность, руководит кафедрой нефрологии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета (ФПДО МГМСУ), занимается педагогической работой, возглавляет городскую нефрологическую службу, занята в Российском диализном обществе, а также участвует в организации научных конференций. Активная гражданская позиция, энтузиазм и преданность своему делу особенно ярко проявились за последние два десятилетия, на протяжении которых Наталья Аркадьевна возглавляет нефрологическую службу г. Москвы. В 1993 г. на базе ГКБ № 52 Н.А. Томилина организовала городскую нефрологический центр с первым в России специализированным отделением реанимации и интенсивной терапии нефрологического профиля, который в настоящее время играет ключевую роль в оказании скорой нефрологической помощи в г. Москве.

Занимаясь вопросами острой почечной недостаточности, Наталья Аркадьевна внедрила в практику здравоохранения Москвы методы постоянной низкопоточной заместительной почечной терапии, что существенно повысило эффективность лечения больных с острой почечной недостаточностью и синдромом системного воспалительного ответа. Уделяя много внимания вопросам заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности, Н.А. Томилина инициировала развитие службы гемодиализа и создание в г. Москве, впервые в России, службы перитонеального диализа. В 1998 г. в составе инициативной группы Наталья Аркадьевна выступила одним из организаторов Российского

диализного общества (РДО) и была избрана его председателем. В том же году при ее активном участии был учрежден журнал «Нефрология и диализ». Являясь председателем РДО, она основала Российский регистр больных, получающих заместительную почечную терапию. В 2004 г. Наталья Аркадьевна организовала кафедру нефрологии ФПДО МГМСУ, которую возглавляет до настоящего времени. Неоценим вклад Натальи Аркадьевны в популяризацию научных знаний и достижений медицины в области нефрологии. Под ее руководством регулярно проводятся всероссийские, в том числе с международным участием, конференции и школы-семинары по актуальным вопросам нефрологии и диализа. Результаты научных исследований Н.А. Томилиной изложены более чем в 250 публикациях, из которых 1 монография в соавторстве с М.Я. Ратнер и В.В. Серовым, 9 глав в 5 монографиях, а также в Национальных руководствах по нефрологии и интенсивной терапии. Под ее руководством защищено 10 кандидатских и две докторские диссертации по различным вопросам клинической нефрологии и нефротрансплантологии. За внедрение в практику нефрологической службы города перитонеального диализа в 2003 г. Наталья Аркадьевна Томилина удостоена премии Правительства Москвы, а в 2011 г. отмечена государственной наградой – почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации».

Блестящий ум, незаурядные способности и профессионализм позволили Наталье Аркадьевне стать не только одним из ведущих специалистов отечественной нефрологии, но и на протяжении многих лет достойно представлять российскую нефрологию в международном сообществе в качестве члена Совета Международного общества нефрологов, члена Комиссии по глобальному развитию нефрологии в мире и постоянного эксперта рабочей группы оргкомитетов конгрессов Европейской ассоциации диализа и трансплантации. Редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» вместе с главным редактором академиком РАМН С.В. Готье и коллективом сотрудников ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» сердечно поздравляют Наталью Аркадьевну с юбилеем! Желаем Вам крепкого здоровья, продолжения плодотворной работы и воплощения в жизнь научных идей.



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие
В ПЕРВОМ РОССИЙСКОМ НАЦИОНАЛЬНОМ КОНГРЕССЕ
«ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»

Трансплантация и донорство органов – особая область современной медицины, имеющая огромный общественный резонанс и связанная не только с профессиональными, но и с организационными, и с этическими проблемами.

Главная идея конгресса – объединить усилия общества и власти, врачей и ученых ради достижения большой цели: излечить неизлечимого больного. В работе конгресса примут участие руководители здравоохранения, представители высших органов государственной власти, партий, общественных организаций и духовенства, ведущие специалисты различных областей клинической медицины и биомедицинской науки.

В фокусе Конгресса этические и организационные аспекты донорства, вопросы трансплантации органов, образования.

В программе Конгресса: IV Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», III Шумаковские чтения, III Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференции «Регенеративная медицина и клеточные технологии», «Критические технологии в современной медицине», Форум научных медицинских обществ, лекции, «круглые столы» с участием мировых и российских лидеров медицины и биомедицинской науки.

Конгресс пройдет 29–31 мая 2013 года в **ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России** по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Оперативная информация о подготовке к конгрессу размещена на сайте www.transpl.ru; e-mail: transplant2009@mail.ru, тел. (499) 193-87-62, тел./факс (499) 193-38-77

Председатель Российского трансплантологического общества,
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»,
академик РАМН

С.В. Готье

Москва, май 2013

29

30

31

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.



ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЮЛИИ МИХАЙЛОВНЫ ЗАРЕЦКОЙ (05.06.1930–21.02.2013)

21 февраля 2013 г. на 83-м году жизни скоропостижно скончалась профессор Ю.М. Зарецкая – видный ученый, ведущий специалист в области трансплантационной иммунологии.

Ю.М. Зарецкая родилась в г. Москве. По окончании с золотой медалью средней школы поступила на биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, который окончила с отличием в 1953 г. Свою трудовую и научную деятельность начала в Институте биофизики Минздрава СССР. До 1959 г. Юлия Михайловна работала в области радиобиологии под руководством академика А.В. Лебединского, здесь же в 1958 г. защитила кандидатскую диссертацию.

С 1960-го по 1969 г. работала в области иммуногенетики и неинфекционной иммунологии под руководством академика Р.В. Петрова, изучая иммунологические аспекты эксперименталь-

ной трансплантации костного мозга. Полученные научные результаты были опубликованы в «Nature» и других авторитетных журналах. Совместно с Р.В. Петровым изданы монографии «Трансплантационный иммунитет и радиационные химеры» и «Радиационная иммунология и трансплантация». В эти же годы выполнила ряд научных исследований совместно с пионером отечественной трансплантологии В.П. Демиховым. В 1969 г. защитила диссертацию на степень доктора биологических наук. В том же году была избрана по конкурсу на должность заведующей лабораторией иммуногенетики вновь созданного Института трансплантации органов и тканей АМН СССР (ныне – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России).

В 1969–1988 гг., работая под руководством академиков Г.М. Соловьева и В.И. Шумакова сначала заведующей лабораторией, затем – руководителем научного отдела иммунологии, Ю.М. Зарецкая отдавала все силы и знания развитию нового для советской медицины направления – клинической иммуногенетики и исследованию главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA). Пройдя стажировку в лабораториях таких корифеев мировой иммунологии, как нобелевский лауреат J. Dausset, J.J. van Rood и P.I. Terasaki, она приобрела бесценный опыт, который успешно применила и развила на Родине, на долгие годы став лидером в отечественной иммуногенетике и сплотив вокруг себя учеников и единомышленников. В эти годы Юлия Михайловна издает монографии «Клиническая иммуногенетика» и «Новые антигены тканевой совместимости человека», а в 2008 г. – монографию «HLA – 50 лет». В 1978 г. ей присвоено звание профессора.

В 1988–2009 гг. работала в Гематологическом научном центре РАМН, где руководила лабораторией иммунологического типирования клеток крови для целей трансплантации костного мозга при злокачественных заболеваниях крови. В 1992 г. стала членом-корреспондентом РАЕН. В 1998 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ».

В последние годы активно занималась литературным трудом. Ею написано и опубликовано несколько художественных и публицистических произведений, в том числе проникновенные очерки о В.И. Шумакове и о судьбе отечественной науки.

Ю.М. Зарецкая создала мощную научную школу: воспитала 22 кандидата и 6 докторов наук. В отечественных и зарубежных научных изданиях ею опубликовано более 200 статей. Она автор 8 монографий и научного открытия.

На протяжении многих лет, до последнего дня жизни, Юлия Михайловна была членом диссертационного совета по специальности «трансплантология и искусственные органы» при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Для учеников, сотрудников и коллег, для всех, кто ее знал, выдающийся отечественный ученый профессор Ю.М. Зарецкая навсегда останется примером жизненной стойкости, самоотверженного отношения к науке и любви к родной стране.



ПАМЯТИ МИХАИЛА ИЗРАИЛЕВИЧА ПЕРЕЛЬМАНА (20.12.1924–30.03.2013)

30 марта 2013 г. на 90-м году жизни скончался великий хирург и ученый, легенда отечественной медицины, академик Российской Академии медицинских наук Михаил Израилевич Перельман.

Михаил Израилевич Перельман родился 20 декабря 1924 года в Минске в семье врачей. Всю свою жизнь он посвятил служению этой гуманной профессии, сумев сделать так много и оставив такой огромный след в научной и практической медицине, в сердцах и судьбах многочисленных учеников, что трудно представить, как все это сделал один человек за одну жизнь.

Михаил Израилевич Перельман закончил в 1945 году с отличием Ярославский медицинский институт. С 1944-го по 1951 год работал ассистентом на кафедрах нормальной анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, госпитальной хирургии того же института. С 1951 года – заместитель главного врача по медицинской части Больничного городка и главный хирург города Щербаков (Рыбинск), также был консультантом больниц МВД и межобластного туберкулезного госпиталя для инвалидов Великой Отечественной войны.

С 1954 года Михаил Израилевич Перельман работал ассистентом кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии 1-го Московского медицинского института, затем доцентом по курсу хирургии туберкулеза легких на кафедре туберкулеза Центрального института усовершенствования врачей. С 1958 года – руководитель отделения хирургии малого круга кровообращения НИИ экспериментальной биологии и медицины Сибирского отделения АН СССР (Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина).

С 1963-го по 1981 год М.И. Перельман работал на должности руководителя отделения грудной хирургии ВНИИ клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР. С 1964 года – консультант 4-го Главного управления при Минздраве СССР (в настоящее время – Медицинский центр Управления делами при Президенте Российской Федерации). С 1981 года заведовал кафедрой фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. С 1988 года Михаил Израилевич Перельман также возглавлял НИИ фтизиопульмонологии этого вуза.

В 1947 году в Первом Московском медицинском институте М.И. Перельман защитил кандидатскую диссертацию «Клинические и анатомические материалы к операции Лериша на бедренной артерии». В 1961 году в Томском медицинском институте защитил докторскую диссертацию по теме «Резекция легких при туберкулезе». В 1964 году ему присвоено звание профессора по специальности «хирургия».

В 1980 году избран член-корреспондентом, а в 1986 году – академиком Академии медицинских наук СССР по специальности «хирургия».

Врачебное и научное наследие Михаила Израилевича Перельмана огромно. Он провел более 3500 операций на органах грудной клетки, в основном на легких (рак, туберкулез, гнойно-воспалительные заболевания). Оперировал и за рубежом: в Болгарии, Германии, Франции, Монголии, Японии, Южной Корее, выступал с докладами и лекциями в 45 странах мира. Автор 24 монографий и книг, 32 глав в отечественных и зарубежных руководствах и книгах, 35 статей в энциклопедиях, 250 статей в центральных отечественных и зарубежных журналах, 350 публикаций приходится на статьи в книгах, сборниках; автор или консультант 9 научных и учебных фильмов. Воспитал мощную плеяду учеников: 61 кандидат и 29 докторов наук.

Труды М.И. Перельмана отмечены Государственными премиями СССР, России, Совета Министров СССР, Правительства России и многочисленными ведомственными и профессиональными наградами и премиями.

Светлая память о Михаиле Израилевиче Перельмане навсегда останется в сердцах его учеников и спасенных им пациентов.

Тимоглобулин®

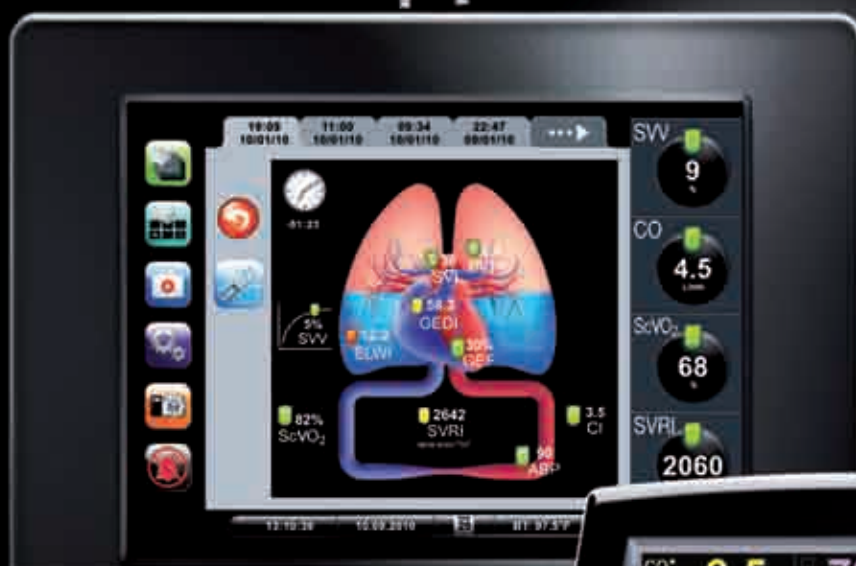
Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин



SANOFI ONCOLOGY 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция),
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11,
www.sanofi-aventis.ru

Современные решения для гемодинамического мониторинга Edwards Lifesciences



EV1000
клиническая
платформа



Vigilance II
монитор



Vigileo
монитор

**Оптимизация гемодинамики улучшает
клинические исходы у пациентов
при хирургических операциях высокого риска**

Предупреждение: Для профессионального медицинского использования. Для получения информации об изделии, включая показания, противопоказания, предупреждения, меры предосторожности и нежелательные явления, обратитесь к инструкции по использованию.

Все изделия производства Edwards Lifesciences, представленные на европейском рынке, соответствуют требованиям Статьи 3 Директивы об изделиях медицинского назначения 93/42/ЕЕС и имеют знак соответствия CE mark.

Edwards, Edwards Lifesciences, логотип E, EV1000, Vigileo, Vigilance II являются торговыми марками, принадлежащими Edwards Lifesciences Corporation.

© 2012 Edwards Lifesciences Corporation. Все права защищены. ER3153/08-12/CC

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 микрозмельсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови.

Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У de-novo реципиентов почки возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом® у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратной азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия. Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции. Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

Взаимодействия

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

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

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении препарата Сертикан® в комбинации с циклоспорином в форме микрозмельсии 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, лимфоцелле, венозная тромбоземболия, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертония, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция.

Иногда наблюдались: ранаевые инфекции, гемолитический синдром, 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.

Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Сертикан таблетки: № ЛС-002282 от 29-07-2011. Сертикан диспергируемые таблетки: № ЛС-002281 от 07-02-2012.

Литература. 1. Tedesco-Silva H. et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2010; 10, 1401-1413. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 2005;80:883-889.



ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ¹



Сокращает риск² смертности от ЦМВ на 74%
общей смертности на 37%

Регистрационный номер: П N015446/01 **Торговое название препарата:** Вальцит® **Международное непатентованное название:** Валганцикловир **Показания:** лечение ЦМВ ретиinitа у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. **С осторожностью:** пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены). **Стандартный режим дозирования:** больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. **Нежелательные явления:** наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. **Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит® 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

Вальцит®
валганцикловир

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

