

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



№4–2012

ТОМ XIV


MODERN THERAPY




FORWARD THINKING



АДВАГРАФ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

 **astellas** | TRANSPLANT

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

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

© 2010 Astellas Pharma Europe Ltd. ADV

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XIV № 4–2012

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – академик РАМН С.В. Готье

Э.М. Балакирев
Д.А. Гранов
В.В. Горбунов
И.М. Ильинский
Г.П. Иткин
Э.Н. Казаков
И.Д. Кирпатовский
А.В. Колсанов
М.Г. Минина
Б.А. 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.И. Чиссов (Москва)
А.Г. Чучалин (Москва)
Т.И. Шраер (Кемерово)
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

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

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

- Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью).
- В конце статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, полностью указаны фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, точный почтовый адрес или e-mail, телефон лица, ответственного за переписку.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат 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 обязательно должен прилагаться диск RW с текстом статьи в формате «doc» или «rtf» с рисунками или фотографиями.
- Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц (без учета реферата, таблиц, рисунков, списка литературы), описание клинического случая – не более 8 страниц, краткие сообщения и письма в редакцию – не более 4 страниц, лекции, обзоры – 15 страниц.
- Оригинальная статья должна содержать следующие разделы: титульная страница, введение, цель работы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы или заключение, список литературы, иллюстративный материал. Реферат на русском и английском языках 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 принадлежности 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 18.12.12.

Тираж 1000 экз.

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

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46. Заказ 10102.

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ИНФОРМАЦИЯ

VI Всероссийский съезд трансплантологов с международным участием
Шевченко О.П.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций
Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г.

Нарушение макромолекулярной структуры кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца как признак хронического отторжения
Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Ильинский И.М., Зайденов В.А., Можейко Н.П., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.

Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени
Полухина О.В., Гранов Д.А., Суборова Т.Н.

Сорбция эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки и функция трансплантата
Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Крстич М.

Ангиогенные клетки крови после трансплантации печени
Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П., Жеребцов Ф.К.

Гомоцистеин при трансплантации печени детям раннего возраста
Шевченко О.П., Долгов В.В., Гичкун О.Е., Кунцевич Н.В., Цирульников О.М., Готье С.В.

Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике
Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А., Кукушева А.Э., Демкин В.В., Садохина Т.С.

Влияние рентгеноконтрастного вещества на функцию почечного трансплантата при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда
Рядовой И.Г., Честухин В.В., Миронков А.Б., Тутубалин В.Н.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Управление термальным балансом с целью профилактики интрадиализной гипотензии
Строков А.Г., Поз Я.Л., Крышин К.Н.

CONTENTS

5 EDITORIAL

INFORMATION

6 VI All-Russian Congress of Transplantologists with International Participation
Shevchenko O.P.

ORGAN TRANSPLANTATION

11 Liver transplantation. A single center experience of 100 cases
Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G.

17 Disturbance of the cardiomyocyte's macromolecular structure in heart allografts as a sign of chronic rejection
Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Ilyinsky I.M., Zaidenov V.A., Mozeiko N.P., Saitgareev R.S., Kormer A.Y., Golts A.M., Zakharevich V.M., Gautier S.V.

27 Infectious complications in liver transplant patients: morbidity and pathogen characteristics
Polukhina O.V., Granov D.A., Suborova T.N.

33 Endotoxin adsorption in sepsis in patients after renal transplantation and graft function
Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Krstich M.

40 Angiogenic blood cells after liver transplantation
Shutko A.N., Gerasimova O.A., Ekimova L.P., Zherebtsov F.K.

44 Homocysteine after liver transplantation in children
Shevchenko O.P., Dolgov V.V., Gichkun O.E., Kuncovich N.V., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.

48 Herpes virus contamination of donor's tissue as a potential etiology of corneal graft disease after penetrating keratoplasty
Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S., Gundorova R.A., Kugusheva A.E., Demkin V.V., Sadokhina T.S.

52 Influence of contrast media on renal function during endovascular myocardial revascularization
Ryadovoy I.G., Chestukhin V.V., Mironkov A.B., Tutubalin V.N.

ARTIFICIAL ORGANS

59 Thermal balance management for intradialysis hypotension prevention
Strokov A.G., Poz Y.L., Kryshin K.N.

Сравнительный анализ эффективности использования полиуретанового и наноструктурного стентов при дренировании верхних мочевых путей в эксперименте
Шкодкин С.В., Коган М.И., Идашкин Ю.Б., Кобякова Ю.Н., Ничикова Л.Н.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Особенности формирования островковоподобных кластеров при культивировании монослоя протокового эпителия
Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденов В.А., Пушкова И.А.

Способы пластики обширных дефектов передней брюшной стенки с аутотрансплантацией мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у пациентов с послеоперационными грыжами (первые клинические наблюдения)
Богдан В.Г., Гаин Ю.М.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Массивная продленная полиурия после трансплантации почки.
Чернявский А.М., Карпенко И.В., Фомичев А.В., Едемский А.Г., Дeryгин М.Н.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ранняя дисфункция трансплантата и острое повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение
Мойсюк Л.Я., Поцзов В.Н., Мойсюк Я.Г.

Гепатит Е: новая проблема трансплантологии?
Зубкин М.Л., Семененко Т.А., Селькова Е.П., Кокоева Ф.К., Червинко В.И., Балакирев Э.М., Аleshkin В.А.

АВО-несовместимая трансплантация печени у детей: анализ мирового опыта
Цирульникова И.Е., Шевченко О.П.

ИНФОРМАЦИЯ

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

Памяти профессора Владимира Евгеньевича Толпекина

65 Comparative analysis of efficiency of nanostructured and polyurethane stents for drainage of the upper urinary tract in experiment
Shkodkin S.V., Kogan M.I., Idashkin Y.B., Kobyakova Y.N., Nichikova L.N.

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

74 Features of islet-like clusters generation in pancreatic ductal cell monolayer culturing
Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Baranova N.V., Skaletskiy N.N., Zaydenov V.A., Pushkova I.A.

80 Autotransplantation of mesenchymal stem cells from adipose tissue – innovative pathogenetic method of treatment of patients with incisional hernias (first cases report)
Bogdan V.G., Gain Y.M.

CASE REPORTS

89 Prolonged massive polyuria after renal transplantation
Chernyavskiy A.M., Karpenko I.V., Fomichev A.V., Edemskiy A.G., Deryagin M.N.

LITERATURE REVIEWS

93 Early allograft dysfunction and acute kidney injury after liver transplantation: definitions, risk factors and clinical significance
Moysyuk L.Y., Poptsov V.N., Moysyuk Y.G.

103 Hepatitis E: a new problem in transplantology?
Zubkin M.L., Semenenko T.A., Selkova E.P., Kokoeva F.K., Chervinko V.I., Balakirev E.M., Aleshkin V.A.

115 ABO-incompatible pediatric liver transplantation: the analysis of world experience
Tsirulnikova I.E., Shevchenko O.P.

INFORMATION

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

125 In memory of professor Vladimir Evgenievich Tolpekin

Глубокоуважаемые коллеги!

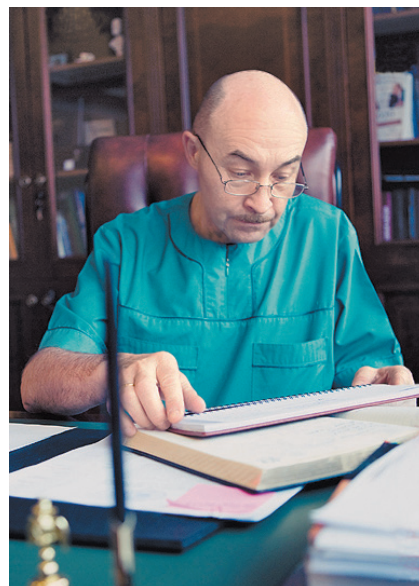
Осень 2012 года оказалась насыщенной значимыми событиями в нашей профессиональной жизни. С 24 по 27 сентября состоялся очередной, VI Всероссийский съезд трансплантологов. Съезд прошел при активном участии специалистов нашей страны, так или иначе занимающихся проблемами трансплантологии и смежных дисциплин. Безусловно, главной составляющей форума явилась его научная программа, охватывающая вопросы донорства, трансплантации сердца, почек, печени, регенеративной медицины, а также разработки проблем создания и клинического применения искусственных и биоискусственных органов и систем замещения жизненно важных функций организма. Анализ достижений отечественной трансплантологии, обсуждаемых на съезде, представлен в настоящем номере журнала.

Съезд проходил под эгидой Российского трансплантологического общества. В эти же дни состоялась конференция, на которой в соответствии с Уставом были избраны руководящие органы Общества на ближайшие 4 года. Общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» объединяет специалистов и единомышленников. Ее главной задачей является консолидация отечественных ученых и специалистов-трансплантологов, а также объединение усилий врачей и специалистов в смежных областях, направленных на развитие трансплантологии.

Одной из важнейших задач является содействие укреплению международного сотрудничества в области трансплантологии. Участие ведущих зарубежных ученых в работе всероссийских трансплантологических съездов стало традицией. На прошлом съезде состоялась объединенная сессия Европейского общества трансплантации органов (ESOT) и Российского трансплантологического общества. В работе VI съезда приняли участие президент Всемирного трансплантологического общества Френсис Дельмонико и секретарь Совета Всемирного трансплантологического общества Габриэль Данович. Результатом этого участия явились не только яркие лекции лидеров мирового научного сообщества, посвященные базовым, организационным, этическим и медицинским проблемам трансплантологии и вопросам лечения дисфункции трансплантированной почки, но и рабочие встречи с участием руководителей Министерства здравоохранения, ведущих специалистов и организаторов здравоохранения с обсуждением вопросов донорства и трансплантации органов.

Сложившаяся практика проведения совместных мероприятий Российского трансплантологического общества и международных профессиональных ассоциаций и обществ с участием ведущих зарубежных специалистов является одним из важных шагов на пути формирования позитивного имиджа, укрепления авторитета российской науки и отечественных ученых в мировом научном сообществе.

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



С.В. Готье

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Шевченко О.П.

VI ALL-RUSSIAN CONGRESS OF TRANSPLANTOLOGISTS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

Shevchenko O.P.

24–27 сентября 2012 года в Москве состоялся VI Всероссийский съезд трансплантологов (в соответствии с п. 31 Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2012 год, утвержденного приказом Минздрава России от 15 августа 2012 года № 90).

В мероприятии приняли участие более 500 ученых, врачей, организаторов здравоохранения, главных внештатных специалистов-трансплантологов из большинства регионов России, ведущих российских и зарубежных специалистов в области клинической и экспериментальной трансплантологии, представителей профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и фармакологических препаратов.

В адрес участников съезда были зачитаны приветствия Председателя Совета Федерации, Министра здравоохранения России. В приветствиях отмечалось, что трансплантология – относительно молодая, но интенсивно развивающаяся область современной медицины, связанная с инновационными технологиями, использующая новейшие достижения во многих областях биомедицины, естественных и точных наук.

В рамках съезда были проведены заседание профильной комиссии по трансплантологии Экспертного совета по здравоохранению Минздрава России, конференция Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Состоялось торжественное награждение грамотой Совета Федера-



На открытии съезда с докладом
«Состояние и перспективы развития трансплантации органов в Российской Федерации»
выступил академик РАМН С.В. Готье



С лекцией «Трансплантация в мировом сообществе – отражение всеобщей гуманности» выступил президент Всемирного трансплантологического общества Ф.Л. Дельмонико (США)

ции трансплантологов из различных регионов России за выдающийся вклад в развитие отечественной трансплантологии.

Медалью «Академик В.И. Шумаков» были награждены президент Всемирного трансплантологического общества Ф.Л. Дельмонико и секретарь Совета Всемирного трансплантологического общества Габриэль Данович. Почетным знаком «Дарящему часть себя» за гуманизм и самопожертвование были награждены пациенты, ставшие родственными донорами почки и части печени для своих родных.

С докладом «Состояние и перспективы развития трансплантации органов в Российской Федерации» выступил директор Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, главный специалист трансплантолог Минздрава России, председатель Российского трансплантологического общества академик РАМН С.В. Готье.

В работе форума приняли участие лидеры мировой трансплантологии. С лекцией «Трансплантация в мировом сообществе – отражение всеобщей гуманности» выступил президент Всемирного трансплантологического общества Ф.Л. Дельмонико (США), с лекцией «Лечение дисфункции трансплантированной почки» – секретарь Совета Все-



Академик РАМН С.В. Готье с пациенткой, которой год назад были пересажены оба легких и сердце, и пациенткой, которая готовится к выписке после аналогичной операции, проведенной 1 сентября 2012 года

мирного трансплантологического общества Г. Данилович (США).

Насыщенная программа съезда включала 99 лекций и докладов, сделанных ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, в которых были освещены актуальные вопросы и новейшие результаты исследований в области трансплантологии и искусственных органов. Программа съезда включала демонстрацию последних достижений отечественной науки и практики в этой новейшей области медицины. На съезде присутствовал житель Москвы, в груди которого уже много месяцев работает «искусственное сердце», созданное отечественными учеными.

Также были представлены пациентка, которой год назад были пересажены оба легких и сердце, и пациентка, которая готовится к выписке после аналогичной операции, проведенной 1 сентября 2012 года.

В рамках съезда прошло совещание рабочей группы первого многоцентрового научно-клинического исследования «БАЗАЛБТ» (Биомаркеры в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца), организованного Российским трансплантологическим обществом; состоялся симпозиум с участием зарубежных специалистов из Германии, Португалии, Чехии, посвященный вопросам современной иммуносупрессии в мировой практике; пленарное заседание «Научные школы и новые имена».

В рамках «круглого стола» российские специалисты обменялись опытом и обсудили проблемы организации донорства органов в регионах России; особое внимание было уделено правовым и организационным аспектам органного донорства, регулирующим развитие и реализацию донорства органов и их трансплантацию.

На пленарных и секционных заседаниях заслушаны доклады ведущих российских и зарубежных ученых о достижениях и инновациях, применяемых в трансплантации печени, почек, сердца, в разработке и экспериментальных исследованиях искусственных органов, в анестезиологии и интенсивной терапии, в области регенеративных технологий.

Всероссийский форум показал, что непосредственные результаты выполняемых клинических трансплантаций органов соответствуют международному уровню и свидетельствуют о высокой квалификации кадров, современном методическом уровне и достаточном технологическом обеспечении. И уже сегодня клиническая трансплантология способна решать задачи не только спасения неизлечимых больных, но и их возвращения к полноценной жизни.

Все доклады, представленные на съезде, продемонстрировали высокую научную подготов-



Участники съезда получили очередной, III том фундаментального издания «Трансплантология: итоги и перспективы»

ленность участников. Делегаты съезда выразили уверенность, что полученная ими новейшая научно-практическая информация, приобретенный профессиональный опыт будут способствовать лучшей организации и координации обеспечения населения нашей страны высокопрофессиональной, современной и своевременной трансплантологической помощью.

Съезд стал значимым событием не только в профессиональной, научной, но также и в общественной жизни России. Отрадно заметить, что съезды трансплантологов – знаковые для российской медицины события – широко освещаются в средствах массовой информации.

Наличие большого объема информационных материалов и научной продукции – традиционная особенность Съездов трансплантологов. Помимо очередного номера журнала «Вестник трансплантологии» (том XIV, № 3, 2012 год) участники VI съезда получили специальный выпуск Приложения к журналу с 292 тезисами работ и докладов, присланных на съезд и отобранных для публикации. Кроме того, участники съезда получили очередной, III том фундаментального издания «Трансплантология: итоги и перспективы».

В сборнике представлены материалы и документы, отражающие состояние клинической трансплантологии, а также результаты научных исследований по проблеме трансплантологии и искусственных органов по итогам 2011 года. В книге приведен анализ законодательной базы донорства и трансплантации органов в Российской Федерации, а также текст IV сообщения национального регистра Российского трансплантологического обще-

ства. Результаты научных исследований в области трансплантологии и искусственных органов представлены в виде обзоров по материалам отчетов о научно-исследовательских работах, книг и монографий, опубликованных в 2011 г., авторефератов диссертаций, защищенных в 2011 г. по специальности 14.01.24 «трансплантология и искусственные органы». Приведен перечень диссертационных советов, принимающих к защите диссертации по этой специальности. Отдельные разделы содержат библиографию работ отечественных ученых, опубликованных в 2011 г. за рубежом, список наград и премий, присужденных в 2011 г. отечественным авторам по результатам научных работ по проблеме трансплантологии и искусственных органов, а также календарь основных всероссийских и зарубежных научно-практических мероприятий.

В дальнейших выпусках журнала «Вестник трансплантологии» мы продолжим публикацию наиболее значимых результатов научных исследований и уникальных клинических наблюдений, представленных на съезде. Однако отдельно следует отметить традиционную и очень важную составляющую съезда – пленарное заседание «Научные школы и новые имена».

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ И НОВЫЕ ИМЕНА

Стратегия развития медицинской науки Российской Федерации определяет в числе важнейших задач развитие исследований и разработок до соответствующего мирового уровня и интеграцию российской медицинской науки в глобальное научное сообщество; совершенствование уровня фундаментальных и прикладных исследований и развитие научного кадрового потенциала; внедрение разрабатываемых передовых технологий в практическое здравоохранение для обеспечения сохранения и улучшения здоровья населения.

Тенденцией, наметившейся в последние десятилетия в развитых странах, является фактическое стирание временной грани между фундаментальными и прикладными исследованиями. Путь от открытия до практики становится предельно коротким.

Трансплантология представляет собой одну из самых наукоемких и бурно развивающихся областей клинической медицины. Развитие клинической трансплантологии немислимо без дальнейшей разработки и углубленного решения научных проблем, среди которых биологические и клинические аспекты органной, тканевой и клеточной трансплантации: проблемы преодоления тканевой совместимости, острого и хронического отторжения трансплантата, разработка способов прогнозирования, выявление факторов риска развития хронического отторжения трансплантата; создание оте-

чественного искусственного сердца, искусственных и биогибридных органов и систем и др. Очевидно, что инновационные исследования в области трансплантологии тесно связаны с технологиями регенеративной медицины и разработками в области искусственных органов.

Создание новых направлений в науке, продвижение и реализация их результатов требуют заинтересованного участия молодых специалистов, их энергии, способности нетрадиционно мыслить. Без подготовки врачей и ученых, которые завтра будут определять лицо отечественной науки, уже сегодня невозможно полноценно решать задачи в области развития биомедицинских исследований и технологий.

Одной из форм работы руководства и коллектива Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, Российского трансплантологического общества по воспитанию и представлению молодых ученых являются специальные сессии «Научные школы и новые имена», традиционно организуемые в рамках всероссийских съездов трансплантологов. Два таких заседания с успехом были проведены 27 сентября 2012 года в рамках VI Всероссийского съезда трансплантологов. Лидеры научных школ, авторитетные ученые представили аудитории и профессиональному сообществу своих учеников, после чего молодым ученым была предоставлена возможность изложить результаты своих работ на таком представительном и авторитетном форуме. Своих учеников представили лидеры научных школ Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Самары, Волгограда.

Академик РАМН С.В. Готье представил аспиранта Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Д.Г. Ахаладзе, который доложил о результатах исследования, посвященного реваскуляризации левого латерального сектора печени при трансплантации детям.

В рамках пленарного заседания «Научные школы и новые имена» профессор М.А. Карпенко из Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) представил свою ученицу Ю.В. Сазонову, доложившую о результатах исследования по трансплантации сердца у пациентки молодого возраста с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом.

Профессор О.П. Шевченко представила молодого специалиста, врача-педиатра И.Е. Цирульникову, которая доложила о результатах исследования по преодолению барьера АВО-несовместимости при трансплантации печени детям (ФНЦТИО, Москва).

Член-корреспондент РАМН, профессор Д.А. Гранов представил молодого специалиста из Россий-

ского научного центра радиологии и хирургических технологий Е.В. Крайсветную (Санкт-Петербург), доложившую о результатах исследований по теме: «Антифибринолитики: оправдано ли использование Эссенского протокола при трансплантации печени?».

Профессор А.М. Чернявский из Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина представил своего ученика А.В. Фомичева, выступившего с докладом «Иммунологическая толерантность реципиента аллотрансплантата: миф или реальность?»

Главный врач Волгоградского областного уро-нефрологического центра профессор Д.В. Перлин представил молодого ученого В.И. Зипунникова, рассказавшего о результатах исследований по лапароскопической пластике стриктуры мочеточника трансплантата почки.

Профессор В.И. Севастьянов представил свою ученицу – старшего научного сотрудника В.А. Сургученко, доложившую о предварительных результатах исследования по созданию тканеинженерной конструкции хрящевой ткани (ФНЦТИО, Москва).

Профессор А.В. Колсанов из Самарского центра трансплантации органов и тканей представил молодого ученого И.А. Бордовского, который доложил о

результатах исследований по применению стволовых клеток при трансплантации почки.

Представленные на сессии работы были направлены на решение разнообразных научных проблем – это и иммунные взаимоотношения трансплантата и реципиента, и сложнейшие хирургические аспекты трансплантации, разработки тканеинженерных конструкций и др. Но все работы отличали общие качества, делавшие честь и участникам, и тем научным школам, которые их представили. Это высокий научный и профессиональный уровень, зрелость и ответственность выступающих, значимость полученных результатов для науки и практики. Именно поэтому было принято решение не выделять лучшие работы: все молодые ученые, представившие доклады, были награждены почетными дипломами.

Съезд трансплантологов – это возможность общения, обмена мнениями с ведущими российскими и зарубежными специалистами. Можно пожелать, чтобы полученная участниками и гостями съезда новейшая научно-практическая информация, приобретенный профессиональный опыт способствовали лучшей организации и координации в развитии общего дела – обеспечения населения нашей страны высокопрофессиональной, современной и своевременной трансплантологической помощью.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В РНЦРХТ. ОПЫТ 100 ОПЕРАЦИЙ

Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В.,
Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И.,
Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздравсоцразвития РФ, г. Санкт-Петербург

В статье обобщен опыт 100 первых трупных трансплантаций печени, выполненных в РНЦРХТ. Проведен анализ изменений структуры донорской популяции, динамики листа ожидания, непосредственных и отдаленных результатов ОТП. Из 100 ОТП, выполненных 95 больным, 4 пациента получили второй трансплантат, 1 больная перенесла три трансплантации. Женщин было 55, мужчин – 40, средний возраст $39,9 \pm 12,1$ года. Кумулятивная выживаемость реципиентов, рассчитанная по методу Каплана–Майера, составила для 12 мес. 91%, для 36 мес. – 83%. Осложнения в виде билиарных стриктур выявили у 9% больных в сроки от 2 до 9 мес. после ОТП. Под амбулаторным наблюдением находилось 77 больных, средний возраст $44,5 \pm 9,2$ года, мужчин – 35, женщин – 42, сроки наблюдения от 13 лет до 1 мес. после ОТП. 3,9% остались инвалидами с существенными ограничениями трудоспособности, 61,8% работали, 22,3% были потенциально работоспособными, пенсионеры – 10,5%. Усовершенствование способов предоперационного планирования, адекватная селекция донорских органов позволят улучшить результаты ОТП. Изучение роли СГК крови расширит возможности прогнозирования осложнений посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: трансплантация печени, осложнения послеоперационного периода, билиарная стриктура, ретрансплантация, выживаемость реципиентов.

LIVER TRANSPLANTATION. A SINGLE CENTER EXPERIENCE OF 100 CASES

Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V.,
Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I.,
Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G.

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

A single center experience of first 100 liver transplantations (LTs) is summarized. Analysis of trends in cadaver donor population and waiting list status changes, and also of early and late postoperative complications are presented. 100 LTs were performed for 95 patients (pts), retransplantation – 4 pts; one patient received 3 liver transplants (female – 55 pts, male – 40 pts, mean age – 39.9 ± 12.1 years). Cumulative 1-year survival rate of pts by Kaplan–Meyer was 91%, 3-year – 83%. Biliary complications were revealed in 9% of pts during 2–9 months after LT. 77 pts have been regularly observed in outpatient clinic, mean age – 44 ± 9.2 years, male – 35, female – 42, follow-up period – 1 months up to 13 years after LT. 3.9% remained invalid with limitation of ability to work, 61.8% have been working, 22.3% were capable to work, retirees were 10.5%. Development of preoperative planning, adequate organ selection will allow to improve the results of LT. Study of hematopoietic stem cells role will expand tools of prognosis of posttransplant complications.

Key words: liver transplantation, postoperative complications, biliary stricture, retransplantation, patient survival.

Статья поступила в редакцию 30.08.12 г.

Контакты: Жеребцов Федор Константинович, к. м. н., вед. научный сотрудник, руководитель группы сердечно-сосудистой и трансплантационной хирургии

Тел. 8 (812) 955-30-82, e-mail: zherebtsov.f@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие трансплантация печени стала стандартным способом лечения болезней печени в их терминальной стадии [1, 4]. В странах Европы в среднем выполняется 13 трансплантаций трупной печени на 1 млн населения в год [13]. В России удалось существенно улучшить ситуацию в этой области [4]. Тем не менее потребность в данном виде медицинской помощи остается крайне высокой.

В РНЦРХТ трансплантация печени выполняется с 1998 г. Программа трансплантации печени стартовала при поддержке Каролинского медицинского университета (Стокгольм, Швеция) и лично профессора В.-G. Ericzon [7, 8]. Все специалисты центра, включая хирургов, анестезиологов, гепатологов, медицинских сестер, прошли обучение на базе госпиталя Hudding при Каролинском университете. Если в первые годы становления количество ортотопических трансплантаций печени (ОТП) не превышало 5 в год, то в последние три года выполняется 15–20 операций трупной трансплантации печени. В сентябре 2011 г. выполнена сотая трансплантация печени.

Условно можно выделить четыре технологических этапа трансплантации печени: 1 – формирование листа ожидания и наблюдение за потенциальными реципиентами, 2 – донорский этап, 3 – ортотопическая трансплантация печени (ОТП), 4 – амбулаторное наблюдение.

Следует отметить, что увеличению количества ОТП препятствуют дефицит донорских органов и низкое качество предоставляемых органных трансплантатов. Проблемы отбора больных в лист ожидания, при котором необходимо учитывать скорость прогрессирования болезни печени, соматический статус пациента, сопутствующие заболевания, а также выбора оптимального кандидата остаются актуальными. В настоящее время применяются математические модели, оценивающие сочетание нескольких функциональных показателей и определяющие прогноз выживаемости в листе ожидания [6]. Это позволяет оптимизировать отбор пациентов на трансплантацию.

Лист ожидания представляет собой динамически меняющийся список больных, нуждающихся в ОТП. Неотложность выполнения ОТП при предложении донорского органа определяется интегральным балльным показателем MELD [3, 6].

Основными научными направлениями исследований в трансплантологии в РНЦРХТ стали: поиск лучшей лечебной тактики при наблюдении больного в листе ожидания с целью достижения лучших результатов выживаемости до операции, оптимальной хирургической тактики операции на основании предоперационного планирования с использова-

нием современных методов лучевой диагностики, а также гемодинамики пересаженного органа. Кроме того, проводятся клиничко-психологические исследования структуры эмоциональных нарушений у больных на этапах ожидания и после трансплантации печени; изучение роли стволовых гемопоэтических клеток (СГК) крови как зеркала кроветворения в прогнозировании течения посттрансплантационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На рис. 1 представлена динамика числа потенциальных трупных доноров в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению числа доноров с ЧМТ, старение донорской популяции (рис. 2, 3). Из 249 трансплантатов трупной печени, полученных от доноров со смертью головного мозга, только 21% не имели структурных изменений при морфологическом исследовании, в 65% выявляли стеатоз различной степени, а в 24% случаев вынуждены были отказаться от использования органа по причине тяжелого стеатогепатоза.

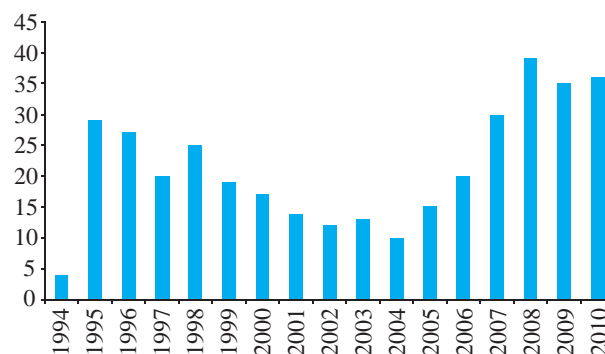


Рис. 1. Динамика числа потенциальных доноров с диагностированной смертью мозга (ДСМ) в Санкт-Петербурге. 1994–2010 гг.

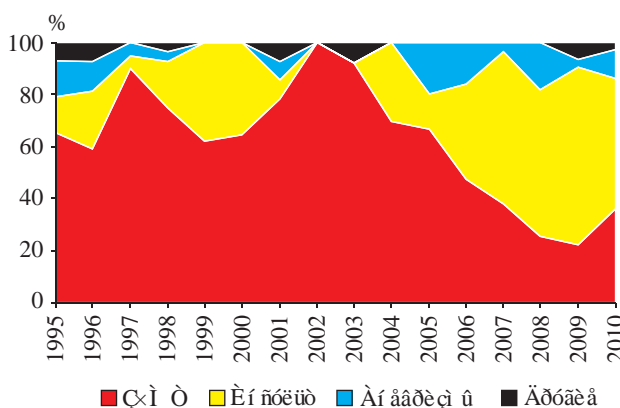


Рис. 2. Изменения структуры нозологий, приводящих к смерти головного мозга и последующему донорству органов

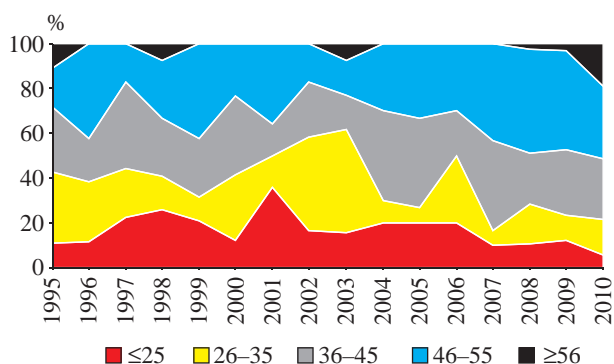


Рис. 3. Изменения возрастной структуры потенциальных трупных доноров в г. Санкт-Петербурге за 1995–2010 гг.

Из 352 обратившихся за трансплантационной помощью пациентов с различными заболеваниями печени оказалось 200 женщин и 152 мужчины, средний возраст $41,7 \pm 12,3$ года, жителей Санкт-Петербурга – 204 чел., Ленинградской обл. – 98, из других регионов – 50 чел.

Решение о внесении потенциального кандидата в лист ожидания выносила отборочная комиссия, в состав которой входят хирурги-трансплантологи, анестезиологи, гепатолог, медицинский психолог и координатор. В различные сроки в листе ожидания находились 185 больных с различными заболеваниями печени.

В сентябре 2011 г. в листе ожидания состояли 33 потенциальных реципиента. Распределение по нозологиям представлено в таблице.

Структура патологии в листе ожидания (сентябрь 2011 г.)

| Заболевание | Число кандидатов | % |
|---------------------|------------------|------|
| ХВГС | 8 | 24,2 |
| ХВГВ | 5 | 15,2 |
| ГЦК | 1 | 3 |
| ПБЦ | 3 | 9 |
| АИГ | 4 | 12,1 |
| Неуточненный цирроз | 7 | 21,2 |
| Другие | 5 | 15,2 |
| Всего | 33 | 100 |

Примечание. ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ХВГВ – хронический вирусный гепатит В, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, АИГ – аутоиммунный гепатит.

Всем больным проводилось обследование по принятому в центре протоколу, на основании которого выносили решение о внесении кандидата в лист ожидания. Протокол обследования согласован в центре со специалистами, принимающими решение об операции. Определяли антропометрические данные, группу крови больного, выполняли максимально полное лабораторное обследование, включая серологические и иммуногенетические тесты

для выявления вирусов гепатитов В и С, цитомегалии; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое обследование легких, эндоскопические исследования, санацию очагов хронической инфекции. Технические возможности центра позволяют расширить протокол и индивидуализировать подход к каждому потенциальному кандидату. Так, МСКТ, МРТ, ПЭТ выполнялись для определения показаний к трансплантации печени в случае новообразований.

Все кандидаты на трансплантацию оценивались по шкале MELD [6]. В зависимости от значения оценивался прогноз выживаемости и срочность выполнения операции.

Из 100 ОТП, выполненных 95 больным, 4 пациента получили второй трансплантат, а одна больная перенесла три трансплантации печени. Женщин было 55, мужчин – 40, средний возраст $39,9 \pm 12,1$ года; жителей Санкт-Петербурга – 64, Ленинградской обл. – 16, других регионов – 15 чел. Спектр патологии у больных, перенесших ОТП, представлен на рис. 4.

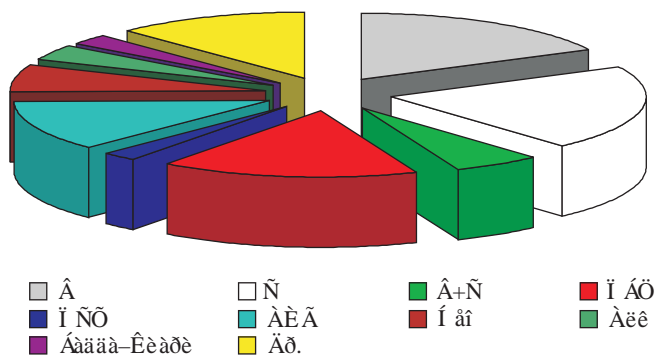


Рис. 4. Спектр патологии у больных, перенесших ОТП (всего 95 больных) (В – гепатит В, С – гепатит С, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, АИГ – аутоиммунный гепатит, нео – новообразования); Алк – алкогольные циррозы

Применялись различные хирургические техники. Предпочтение отдавали методике с сохранением нижней полой вены (62 случая): piggy back – 43, кавастомия – 19.

Все больные после ОТП получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую прием ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин), микофенолатов (селлсепт или майфортик) и преднизолон.

В послеоперационном периоде проводились амбулаторное наблюдение, мониторинг биохимических показателей крови и концентрации ингибиторов кальциневрина, мониторинг УЗИ и МСКТ.

Для исследования клинико-психологического статуса больных применяли психологические ме-

тодики, оценивающие структуру эмоциональных расстройств у больных, ожидающих ОТП, и после трансплантации печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кумулятивная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера, составила для 12 мес. 91%, для 36 мес. – 83% (рис. 5).

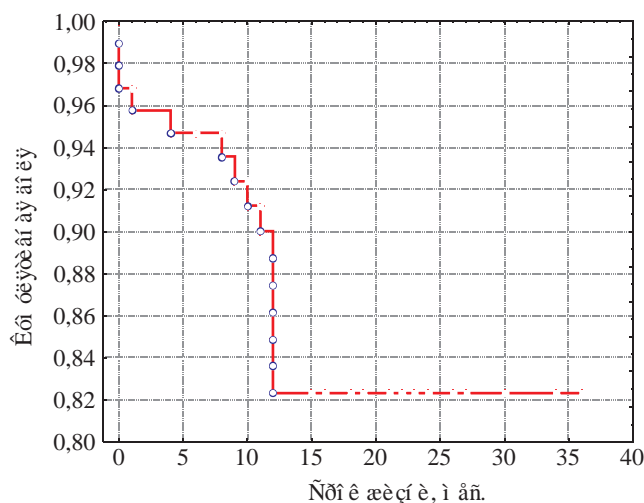


Рис. 5. Общая кумулятивная выживаемость реципиентов (по Каплану–Майеру)

Условно разделив осложнения после ОТП на две группы (хирургические и нехирургические), к наиболее тяжелым хирургическим осложнениям отнесли билиарные стриктуры, стенозы сосудистых анастомозов. В раннем посттрансплантационном периоде несостоятельность желчного анастомоза выявлена в 4 случаях (4%), в одном наблюдении выполнено ушивание дефекта, в остальных дренировали подпеченочное пространство. В позднем послеоперационном периоде стриктуры анастомозов и внутрипеченочных желчных протоков развились у 9 (9%) реципиентов в сроки от 2 до 9 мес. после ОТП. Лечение начинали с чрескожной чреспеченочной холангиографии, наружно-внутреннего холангиодренирования. В дальнейшем у 4 пациентов выполняли дилатации стриктуры, постепенно увеличивая диаметр баллонного катетера и дренажа, с последующим стентированием зоны препятствия металлическим саморасправляющимся стентом. В 5 наблюдениях выполняли ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией, дилатацией стриктур анастомоза, санацией и раздельным дренированием долевых протоков. У одной пациентки развился некроз желчных протоков с формированием внутрипеченочных билом и абсцессов, что потребовало резекции некротически измененного гепатикохоледоха, раздельного дренирования желчных протоков. В одном наблюдении причиной развития некроти-

ческого холангита и абсцессов печени послужил артериальный тромбоз, который был диагностирован на 5-е сутки после трансплантации на фоне первичной дисфункции трансплантата, двукратная попытка хирургической коррекции оказалась безуспешной. Ранняя ретрансплантация после диагностики тромбоза и неэффективной реваскуляризации трансплантата оказалась невозможной из-за отсутствия донорского органа.

Ретрансплантация выполнена 5 (5%) больным. В раннем послеоперационном периоде показанием к повторной пересадке послужила первичная дисфункция трансплантата, ОТП выполнена на 22-е сутки после первой операции. В поздние сроки причиной повторной ОТП послужил артериальный тромбоз с развитием некротического холангита и абсцессов печени через 2 мес. после ОТП. В двух наблюдениях повторная ОТП выполнена через 5 и 6 мес., показанием к повторной пересадке стали множественные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков, осложненные гнойным холангитом. Коррекция билиарных осложнений хирургическим путем и методами интервенционной радиологии оказалась неэффективной. Несоблюдение медицинских рекомендаций и режима приема иммуносупрессивных препаратов привело к хроническому отторжению трансплантата у пятой больной, через 43 мес. ей была выполнена повторная пересадка.

Повторная ОТП оказалась неуспешной у 3 больных: у 1 – из-за первичной дисфункции трансплантата и развития массивного гипокоагуляционного кровотечения на 4-е сутки после операции, у двух больных развился сепсис, который привел к летальному исходу на 25-е сутки и через 7 мес. соответственно. 2 реципиента были выписаны на амбулаторное лечение.

В настоящее время под амбулаторным наблюдением находится 77 больных, средний возраст $44,5 \pm 9,2$ года, мужчин – 35, женщин – 42, сроки наблюдения от 13 лет до 1 мес. после ОТП.

Только 3,9% из наблюдаемых реципиентов после ОТП являются инвалидами с существенными ограничениями трудоспособности, а 61,8% трудятся, 22,3% потенциально работоспособны, пенсионеры в данной популяции составляют 10,5%.

Рецидивы вирусных гепатитов осложняют течение послеоперационного периода, их частота составила 57%. Успешное лечение и профилактика рецидива гепатита В осуществляется с помощью аналогов нуклеозидов, 12 больных получают лечение телбивудином [2]. Возвратный гепатит С остается проблемой, так как современные схемы противовирусной терапии на фоне иммуносупрессии опасны тяжелыми осложнениями. Тем не менее 4 больных закончили лечение возвратного гепатита С, для чего

применяли пегилированный интерферон- $\alpha 2b$ и рибавирин в течение 48 недель. Получен устойчивый вирусологический ответ.

Частота рецидивов аутоиммунных заболеваний печени оказалась равной 15%.

Острое отторжение, подтвержденное биопсией, в отдаленном периоде после ОТП выявляли у 12 больных (12,6%).

Изучив клинико-психологические характеристики у больных, определили основные расстройства эмоционального круга. В период ожидания ОТП выражены невротоподобная симптоматика, расстройства сна, астенический симптомокомплекс. В посттрансплантационном периоде эти расстройства сохраняются, но степень их выраженности уменьшается и не зависит от типа болезни, послужившей причиной ОТП [5]. Качество жизни, исследованное по методике SF36, больные в листе ожидания ОТП оценивали как низкое, в срок от 12 мес. после ОТП качество жизни улучшается, но оно ниже, чем у здоровых лиц.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты первых 100 трансплантаций печени позволяют с надеждой смотреть в будущее. Накопленный опыт поможет избежать многих осложнений и таким образом улучшить отдаленные результаты. Выживаемость реципиентов в первые 12 мес. после ОТП, которая составила 91%, соответствует данным крупнейших трансплантационных центров США [www.unos.org]. Поскольку большинству больных выполнена ОТП в последние 3 года, результаты 5-летней выживаемости не рассчитывали.

Благодаря тому, что технические возможности центра соответствуют самым высоким требованиям и организована служба диспансерного наблюдения за больными с пересаженной печенью, удается вовремя выявлять осложнения и проводить их коррекцию, как хирургическую, так и терапевтическую. На основании изучения клинико-психологического статуса потенциального реципиента с помощью современных методик диагностики разработан план психокоррекционных мероприятий для достижения лучших результатов психологической адаптации больных к операции и последующему лечению [5]. Более того, психологическое сопровождение больного в отдаленные сроки после ОТП позволяет контролировать приверженность больного к иммуносупрессивной терапии и своевременно выявлять нарушения режима приема препаратов, что предотвращает развитие отторжения в трансплантате.

Рецидивы заболеваний, послуживших причиной ОТП, способны сократить срок жизни транспланта-

та, поэтому лечение и профилактика рецидивов вирусных гепатитов остаются актуальной задачей [9].

Рецидивы аутоиммунных заболеваний печени встречаются реже, чем реинфекция вирусных гепатитов [10], увеличение объема иммуносупрессии тормозит развитие аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных исследований, проводимых с использованием современных методов лучевой диагностики для планирования способа оперативного лечения, при адекватной селекции органов, предлагаемых для трансплантации, можно улучшить непосредственные результаты ОТП. Индивидуализация иммуносупрессии, основанная на изучении роли ангиогенных субпопуляций СГК крови, может привести к уменьшению осложнений, развивающихся после ОТП, а также улучшению отдаленных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андрейцева О.И.* Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени // *Consilium medicum*. 2004. № 6. С. 414–421.
2. *Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В.* Первый опыт применения телбивудина у больных после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Том XII. № 1. С. 33–38.
3. *Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К.* Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРПИ (1998–2006 гг.) // *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2007. № 2 (26). С. 17–19.
4. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 г.: II сообщение регистра Российской Федерации трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. XII. № 3. С. 6–15.
5. *Михайличенко Т.Г., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К.* Некоторые теоретические аспекты комплексного клинико-психологического исследования больных аутоиммунными заболеваниями с исходом в цирроз перед трансплантацией печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. XII. № 3. С. 62–68.
6. *Brown R.S., Lake J.R.* The survival impact of liver transplantation the MELD era, and the future for organ allocation and distribution // *Am. J. Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 203–205.
7. *Fischer L., Trunečka P., Ericzon B.G. et al.* Pharmacokinetics for once-daily versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo liver transplantation: a random-

- mized, open-label trial // *Liver Transpl.* 2011. Vol. 17 (2). P. 167–177.
8. *Friman S., Foss A., Ericzon B.G. et al.* Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results // *Scand. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46 (3). P. 370–375.
 9. *Gordon F.D., Kwo P., Vargas H.* Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients // *Liver Transplant.* 2009. Vol. 15. P. 126–135.
 10. *Gautam M., Cheruvattath R., Balan V.* Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: A systematic review // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. P. 1813–1824.
 11. *Liaw Y., Gane E., Leung N. et al.* 2-year GLOBE Trial Results: Telbivudine is superior to Lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. P. 486–495.
 12. *Neuberger J., Gunson B., Hubscher S., Nightingale P.* Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 488–491.
 13. International data on organ donation and transplantation activity, waiting list and family refusals. Year 2010. // *Newsletter transplant 2011.* P. 31–46.

НАРУШЕНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ КАРДИОМИОЦИТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА КАК ПРИЗНАК ХРОНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Ильинский И.М., Зайденов В.А., Можейко Н.П.,
Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии
и искусственных органов, г. Москва

Хроническое отторжение, и прежде всего болезнь коронарных артерий, является основным лимитирующим фактором длительной функции аллотрансплантата сердца. Данный процесс затрагивает не только сосуды, изменениям также подвержены и кардиомиоциты. Однако сообщений, касающихся оценки состояния их макромолекулярной структуры, крайне мало. Целью нашей работы явилось исследование состояния структурных белков кардиомиоцитов (актин, миозин, тропонин I, титин, десмин, винкулин) аллотрансплантата сердца в разные периоды после операции (от 6 дней до 15 лет). Основные изменения макромолекулярной структуры выявлены в подгруппе позднего периода (6 мес.–15 лет). Продемонстрирован вклад гуморального звена иммунного ответа в процесс хронического отторжения аллотрансплантата сердца: у восьми из двенадцати реципиентов данной подгруппы неоднократно регистрировали эпизоды острого антителоопосредованного отторжения; нарушения экспрессии пяти белков из шести охарактеризованных были обнаружены у реципиентов с возвратным и персистирующим антителоопосредованным отторжением.

Ключевые слова: структурные белки, кардиомиоциты, гуморальное (антителоопосредованное) отторжение, хроническое отторжение.

DISTURBANCE OF THE CARDIOMYOCYTE'S MACROMOLECULAR STRUCTURE IN HEART ALLOGRAFTS AS A SIGN OF CHRONIC REJECTION

*Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Ilyinsky I.M., Zaidenov V.A., Mozeiko N.P.,
Saitgareev R.S., Kormer A.Y., Golts A.M., Zakharevich V.M., Gautier S.V.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

Chronic rejection, especially cardiac allograft vasculopathy, is a major limiting factor for long-term transplant survival. This process affects not only the blood vessels, but also cardiomyocytes. However, there are extremely few reports on the evaluation of their macromolecular structure state. The aim of the study was to evaluate the structural proteins of cardiomyocytes (actin, myosin, troponin I, titin, desmin, vinculin) of heart allografts in different periods after the operation (from 6 days to 15 years). Major changes of macromolecular structure were revealed in late period after transplantation (6 months – 15 years). The contribution of humoral immune response in the process of chronic cardiac allograft rejection was observed: in eight of twelve recipients episodes of acute humoral rejection had been repeatedly registered; disorders of the expression of 5 proteins out of 6 characterized were found in recipients with recurrent and persistent antibody-mediated rejection.

Key words: structural proteins, cardiomyocytes, humoral (antibody-mediated) rejection; chronic rejection.

Статья поступила в редакцию 13.09.12 г.

Контакты: Куприянова Анна Геннадьевна, к. м. н., заведующая лабораторией иммуногистохимии
Тел. 8 (916) 353-76-06, e-mail: annak2003@bk.ru

С момента пересадки аллотрансплантат сердца подвергается целому ряду негативных воздействий, способных привести к утрате функции и потере органа. В период первого посттрансплантационного года, и особенно первого месяца, серьезным осложнением, порой угрожающим жизни реципиента, является острое отторжение. В последние годы научный поиск исследователей направлен на изучение гуморального (антителоопосредованного) отторжения, поскольку проблема диагностики и лечения клеточной формы в настоящее время не вызывает затруднений. В частности, Международным обществом по трансплантации сердца и легкого (ISHLT) наряду с пересмотром диагностических критериев острого гуморального отторжения от 2005 г. было признано существование асимптоматической формы этого типа отторжения [13]. Патологическая роль данной формы и возможное влияние на функцию трансплантата в настоящее время всесторонне изучается.

В более позднем посттрансплантационном периоде к основным лимитирующим факторам функции аллотрансплантата сердца относится хроническое отторжение, ведущим проявлением которого является болезнь коронарных артерий трансплантата. Связь развития васкулопатии аллотрансплантата сердца с эпизодами острого гуморального отторжения была продемонстрирована рядом авторов [11, 18, 19]. Характерно, что внимание клиницистов и патологов, как при остром, так и при хроническом отторжении, в основном сосредоточено на сосудистых изменениях, касающихся дистального и проксимального русла, либо некротических повреждениях кардиомиоцитов, заканчивающихся формированием интерстициального склероза [4, 10, 15, 17, 18]. Сообщений, касающихся состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца, в настоящее время крайне мало. Однако логично предположить, что при перманентной ишемии, развивающейся в результате повторных эпизодов острого отторжения того или иного типа, повреждающих капиллярную сеть миокарда, либо при развитии стенозов коронарных артерий, может происходить компенсаторное перераспределение структурных белков кардиомиоцитов, направленное на сохранение функции органа. При изучении состояния макромолекулярных белков миокарда больных в терминальной стадии хронической сердечной недостаточности рядом исследователей было сделано предположение, что наряду с генетически обусловленными нарушениями существуют общие механизмы, приводящие к изменению структурных белков вне зависимости от основной причины заболевания [12]. Данное предположение нашло подтверждение в одной из наших последних работ [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния ряда структурных белков кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца в разные периоды после операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован материал плановых и экстренных эндомикардиальных биоптатов (ЭМБ) аллотрансплантата сердца больных, подвергшихся ортотопической аллотрансплантации сердца в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с февраля 2008-го по июнь 2011 года, а также миокард, полученный при аутопсии и при повторной трансплантации сердца. Всего оценено 30 биоптатов 20 пациентов (эндомикардиальные биопсии двух реципиентов исследовали как в раннем, так и в позднем периоде): 13 (10 реципиентов – 5 мужчин, 5 женщин) выполнены в раннем послеоперационном периоде – от 6 до 34 дней после трансплантации; 17 (12 реципиентов – 9 мужчин, 3 женщины) – в позднем: от 6 месяцев до 15 лет после пересадки). Плановые ЭМБ выполняли по принятой в ФНЦТИО схеме: первая биопсия проводится через 5–7 суток после трансплантации сердца, в течение первого месяца после операции – 1 раз в неделю, в течение 2-го месяца – один раз в две недели, затем, в течение первого полугодия – один раз в месяц, и до истечения 1-го года после трансплантации ЭМБ повторяют 1 раз в два месяца. В течение 2-го года посттрансплантационного периода – раз в 3 месяца, 3-го года – раз в 4 месяца, а начиная с 4-го года – 1 раз в 6 месяцев. У больных, проживших более пяти лет, ЭМБ выполняют один раз в год. Следует подчеркнуть, что в последнее время отмечена тенденция к увеличению периода между проведением плановых биопсий. В группе реципиентов позднего посттрансплантационного периода до начала исследования было выполнено от 3 до 29 эндомикардиальных биопсий.

Диагностику гуморального (антителоопосредованного) отторжения проводили согласно рекомендациям ISHLT от 2004 г. [5]. Степень клеточного отторжения оценивали по Стэнфордской классификации 1990 г.

Образцы тканей миокарда заключали в среду Thermo scientific (Shandon Cryomatrix) и замораживали при температуре – 25 °С. Криостатные срезы исследовали с помощью прямого и непрямого метода иммуофлюоресценции. Использовали моноклональные антитела к ряду основных белков кардиомиоцитов: миозину (Myosin Cardiac, Heavy Chain, US Biological, USA), актину (Sarcomeric Actin, GenWay Biotech, USA), тропонину I (Troponin I cardiac, US Biological, USA), десмину (mouse anti-Human Desmin, US Biological, USA), винкулину

(mouse anti-Human Vinculin, US Biological, USA), титину (mouse anti-Human Titin, US Biological, USA). В качестве вторых антител применяли антитела к иммуноглобулину мыши, меченные FITC (Dako). Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином и оценивали состояние миокарда при помощи световой микроскопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период исследования морфологический диагноз острого гуморального отторжения был поставлен шести реципиентам: два эпизода (2 реципиента) относились к раннему периоду. В одном случае отторжение развивалось по ускоренному типу и закончилось гибелью пациентки. В другом отмечали субклиническую форму отторжения. Признаки острого антителоопосредованного отторжения были обнаружены также при исследовании 6 биоптатов позднего периода (4 реципиента). В одном случае у пациентки отмечали повторный эпизод острого гуморального отторжения. Через два месяца после этого больная умерла от острого отторжения смешанного типа. У другого больного на протяжении всего посттрансплантационного периода отмечали персистирующее гуморальное отторжение (в дальнейшем пациент перенес ретрансплантацию). В третьем случае криз отторжения успешно купировали. И один эпизод относился к субклинической форме отторжения.

Степень клеточного отторжения в подгруппе раннего посттрансплантационного периода была следующей: 1В – три эпизода; в двух биоптатах клеточная инфильтрация полностью отсутствовала – 0; в остальных восьми биоптатах не превышала степени 1А. В подгруппе позднего периода в трех биоптатах отторжение соответствовало степени 1В, в двух полностью отсутствовало (0) и в двенадцати случаях не превышало степени 1А.

Нормальная локализация структурных белков кардиомиоцитов была продемонстрирована нами ранее на срезах миокарда быка, крысы и человека [1, 3, 8]. Результаты исследования структурных белков кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца раннего и позднего посттрансплантационного периода сведены в таблицы (табл. 1, 2).

При оценке состояния структурных белков миокарда реципиентов раннего посттрансплантационного периода выраженных изменений в большинстве случаев отмечено не было. Незначительное ослабление экспрессии миозина и тропонина I отмечали у одной пациентки при исследовании второй эндомикардиальной биопсии. Этому предшествовало клеточное отторжение степени 1В, потребовавшее проведения пульсгормональной терапии. Через 6 месяцев после трансплантации у данной

больной была выявлена субклиническая форма гуморального отторжения, при этом ослабление экспрессии миозина в единичных кардиомиоцитах сохранялось, кроме того, при исследовании экспрессии винкулина была отмечена гипертрофия косташеров. Изменений в содержании тропонина I в данном биоптате выявлено не было. Отмечали четкую реакцию в области сократительных дисков кардиомиоцитов.

Выраженные нарушения экспрессии белков сократительного комплекса кардиомиоцитов – миозина и тропонина I – были выявлены при оценке эндомикардиальной биопсии другой реципиентки в период развития криза ускоренного антителоопосредованного отторжения, а также при исследовании аутопсийного материала. В кардиомиоцитах наряду с участками нормальной экспрессии белка имелись очаги выраженной деструкции и почти полного отсутствия реакции (рис. 1, 2).

Состояние актина, белков истинного цитоскелета (десмин, винкулин), белка скелета саркомера (титин) во всех остальных случаях в данной подгруппе оставалось в норме.

Незначительная гипертрофия косташеров при исследовании содержания винкулина была отмечена в подгруппе раннего периода у одного реципиента с субклинической формой антителоопосредованного отторжения.

При исследовании состояния белков сократительного комплекса миокарда аллотрансплантата сердца (миозин, актин, тропонин I) в подгруппе позднего периода результаты получились следующие.

Нарушения экспрессии миозина были отмечены в четырех биоптатах (3 реципиента). При этом во всех случаях выявляли признаки антителоопосредованного отторжения. Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы у реципиента с персистирующим гуморальным отторжением: на значительной площади исследуемого материала в центре кардиомиоцитов реакция почти полностью отсутствовала (рис. 3). Данная картина была сходна с теми изменениями, которые мы выявляли у больных с ишемической кардиомиопатией [6]. В остальных тринадцати биоптатах экспрессия миозина сохранялась в норме – в области широких (анизотропных) дисков.

Актин в пятнадцати эндомикардиальных биоптатах позднего послеоперационного периода оставался в характерной локализации: в зоне узких изотропных дисков (рис. 4). В трех биоптатах были выявлены изменения экспрессии. В одном случае незначительное ослабление экспрессии актина отмечали при исследовании третьей последовательной эндомикардиальной биопсии у реципиентки с возвратной формой антителоопосредованного оттор-

Таблица 1

Макромолекулярная структура кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца в раннем послеоперационном периоде (6–34 дня)

| № | Боль-ной | Дата пересадки | Дата вы-полнения биопсии | AMR (0/I) | R | Экспрессия структурных белков (норма / изменения) | | | | | |
|----|----------|----------------|----------------------------------|-----------|------|---|----------|------------------------|-------|-------|------------------------|
| | | | | | | Десмин | Винкулин | Миозин | Актин | Титин | Тропонин I |
| 1 | К. | 18.02.08 | 28.02.08 ЭМБ № 1 | AMR 0 | 1B | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| | | | 12.03.08 ЭМБ № 2 | AMR 0 | 1B | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 2 | Р.♀ | 20.04.08 | 28.04.08 ЭМБ № 1 | AMR 0 | 1B | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| | | | 21.05.08 ЭМБ № 2 | AMR 0 | 1A | Н | Н | Ослабл. (незначит.) | Н | Н | Ослабл. (незначит.) |
| 3 | П.♀ | 17.12.08 | 22.12.08 ЭМБ № 1 | AMR 0 | 0 | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| | | | 12.01.09 ЭМБ № 3 | AMR 0 | 1A | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 4 | Я.♀ | 15.02.09 | 11.03.09 ЭМБ № 2 | AMR 0 | 0–1A | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 5 | К. | 16.02.09 | 16.03.09 ЭМБ № 2 | AMR 0 | 1A | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 6 | Куз.♀ | 11.02.09 | 17.03.09 ЭМБ № 3 (34 сут.) | AMR 0 | 0–1A | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 7 | Рыб. | 03.05.09 | 7.05.09 ЭМБ № 1 | AMR 0 | 1A | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 8 | Г. | 06.12.08 | 12.01.09 ЭМБ № 3 | AMR 0 | 0–1A | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 9 | Ящ. | 10.10.10 | 09.11.10 ЭМБ | AMR I | 0–1A | Н | Гипертр. | Н | Н | Н | Н |
| 10 | М.♀ | 02.11.10 | 08.11.10 | AMR I | 0 | Н | Н | Ослабл. | Н | Н | Ослабл. |

Примечание. AMR – гуморальное отторжение (antibody-mediated rejection); R – клеточное отторжение; Н – нормальная локализация белка; ♀ – реципиент-женщина; Ослабл. – ослабление экспрессии белка; Гипертр. – гипертрофия клеток.

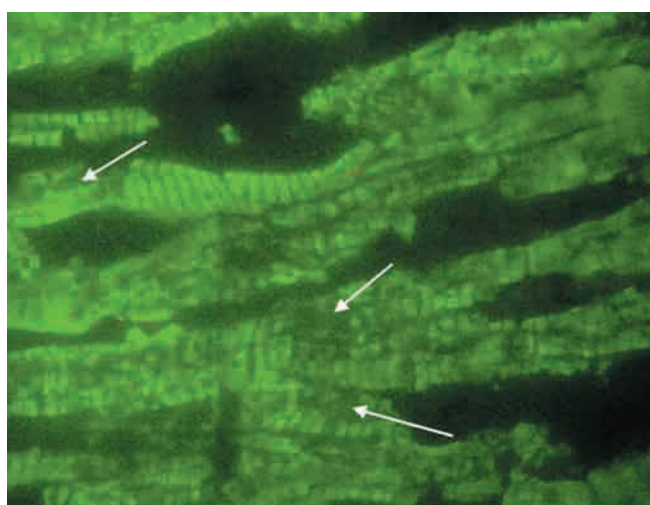


Рис. 1. Миокард аллотрансплантата сердца (аутопсийный материал), ускоренное антителоопосредованное отторжение. Шесть дней после операции. Очаги отсутствия экспрессии (стрелки) миозина в зоне широких (анизотропных) дисков кардиомиоцитов. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлуоресценции. ×400, фотоувеличение

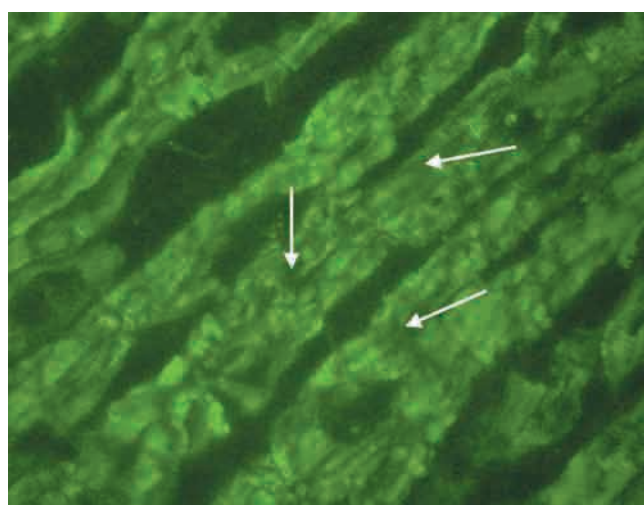


Рис. 2. Миокард аллотрансплантата сердца (аутопсийный материал). 6 дней после операции, ускоренное антителоопосредованное отторжение. Очаги отсутствия экспрессии (стрелки) тропонина I в зоне сократительных дисков кардиомиоцитов. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлуоресценции. ×400, фотоувеличение

Таблица 2

Макромолекулярная структура кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца в позднем послеоперационном периоде (6 мес. – 15 лет)

| № | Больной | Дата пересадки | Дата выполнения биопсии | AMR (0/I) | R | Признаки AMR в предыдущих биопсиях (да/нет) | Экспрессия структурных белков (норма/изменения) | | | | | |
|----|---------|----------------|-------------------------|--------------|------|---|---|------------------|---------|---------|---------|------------|
| | | | | | | | Десмин | Винкулин | Миозин | Актин | Титин | Тропонин I |
| 1 | С.♀ | 25.10.05 | 10.04.08 (2,5 г.) | AMR 0 | 1A | да (2 эп.) | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| | | | 21.08.08 | AMR I | 1B | | Н | Гипертр. | Н | Н | Н | Н |
| | | | 29.01.09 | AMR I | 1B | | desmin-free | Гипертр. | Ослабл. | Ослабл. | Ослабл. | Н |
| 2 | Р.♀ | 20.04.08 | 07.10.08 | AMR I | 1A | нет | Н | Гипертр. | Ослабл. | Н | Н | Н |
| 3 | Пат. | 18.02.92 | 1.04.08 (15 лет) | AMR 0 | 0–1A | нет | Н | Гипертр. | Н | Н | Ослабл. | Н |
| 4 | Пов. | 02.01.99 | 15.04.08 (9 лет) | AMR 0 | 1A | нет | Н | Гипертр. | Н | Н | Н | Н |
| 5 | Т. | 02.02.00 | 8.04.08 (8 лет) | AMR 0 | 1A | да (3 эп.) | desmin-free | Гипертр. | Н | Н | Ослабл. | Н |
| 6 | Ком. | 27.11.99 | 19.02.09 (9 лет) | AMR 0 | 0 | нет | Н | Гипертр. | Н | Н | Н | Н |
| 7 | Ков. | 06.04.98 | 8.04.08 (10 лет) | AMR 0 | 1A | да (1 эп.) | Н | Н. | Н | Н | Ослабл. | Н |
| | | | 28.04.09 (11 лет) | AMR 0 | 0 | | Н | Н | Н | Н | Ослабл. | Н |
| | | | 25.08.09 (11 лет) | AMR 0 | 1A | | Н | Гипертр. | Н | Н | Ослабл. | Н |
| 8 | Г.♀ | 27.04.04 | 27.04.09 (5 лет) | AMR 0 | 1A | да (4 эп.) | desmin-free | Гипертр. | Н | Н | Ослабл. | Н |
| 9 | Теп. | 18.03.04 | 16.10.08 | AMR I | 1B | да (7 эп.) | desmin-free | Гипертр. Ослабл. | Ослабл. | Ослабл. | Ослабл. | Н |
| | | | 21.05.09 (5 лет) | AMR I | 1A | | desmin-free | Гипертр. Ослабл. | Ослабл. | Ослабл. | Ослабл. | Н |
| 10 | Д. | 14.10.03 | 24.08.09 (6 лет) | AMR 0 | 1A | да (1 эп.) | Н | Гипертр. | Н | Н | Ослабл. | Н |
| 11 | С. | 27.11.07 | 18.01.10 (2 г. 3мес.) | AMR 0 | 1A | нет | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 12 | Я. | 10.10.10 | 12.04.11 (6 мес.) | AMR I | 0-1A | да (3 эп.) | desmin-free | Гипертр. | Н | Н | Н | Н |

Примечание. AMR – гуморальное отторжение (antibody-mediated rejection); R – клеточное отторжение; Н – нормальная локализация белка; ♀ – реципиент-женщина; Ослабл. – ослабление экспрессии белка; Гипертр. – гипертрофия клеток; desmin-free – отсутствие десмина в области Z-линий кардиомиоцитов; эп. – эпизод острого гуморального отторжения.

жения. Отсутствие реакции в значительном числе кардиомиоцитов было выявлено также в двух последовательных биоптатах реципиента с персистирующим гуморальным отторжением (рис. 5).

При исследовании тропонина I в подгруппе позднего посттрансплантационного периода выраженных изменений отмечено не было. Белок визуализировался в характерной локализации: в области сократительных дисков кардиомиоцитов (рис. 6).

При исследовании состояния титина в миокарде реципиентов позднего послеоперационного периода уменьшение содержания белка отмечали в десяти биоптатах (7 реципиентов) из семнадцати. При этом у одной пациентки отмечали возвратную форму гуморального отторжения, у другого больного – персистирующее антителоопосредованное отторжение и у троих реципиентов в течение всего послеоперационного периода неоднократно регистрировали эпизоды острого отторжения гуморального типа.

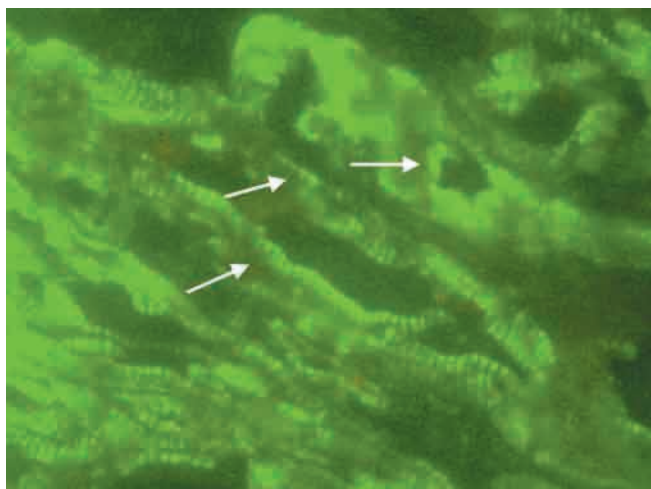


Рис. 3. Материал эндомикардиальной биопсии, продольный срез кардиомиоцитов. Четыре года после аллотрансплантации сердца, персистирующее гуморальное отторжение. Отсутствие экспрессии миозина в центре кардиомиоцитов. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции $\times 400$, фотоувеличение

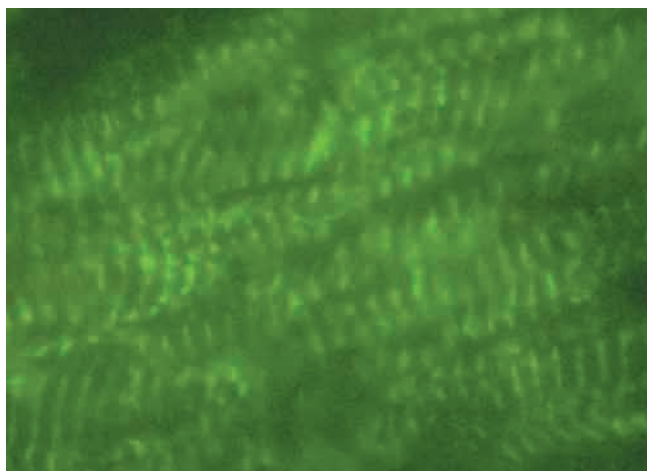


Рис. 4. Материал эндомикардиальной биопсии, 15 лет после аллотрансплантации сердца. Нормальная экспрессия актина в зоне узких (изотропных) дисков. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции, продольный срез кардиомиоцитов $\times 400$, фотоувеличение

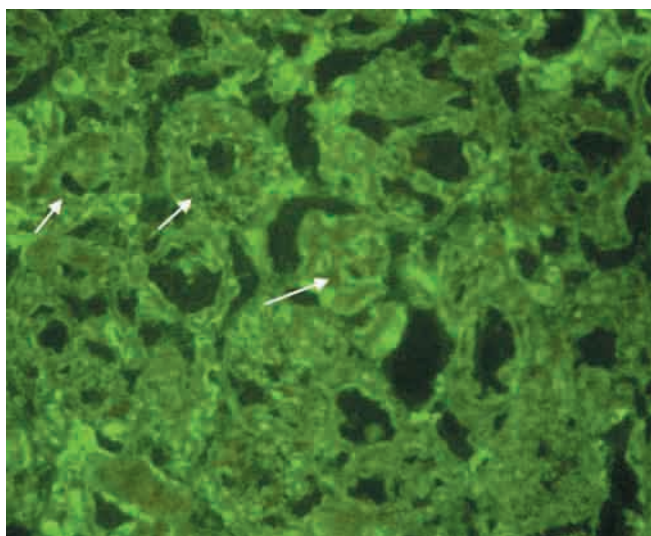


Рис. 5. Материал эндомикардиальной биопсии, четыре года после аллотрансплантации сердца, персистирующее гуморальное отторжение. Отсутствие экспрессии актина в центре кардиомиоцитов (стрелки). Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции, поперечный срез кардиомиоцитов $\times 400$

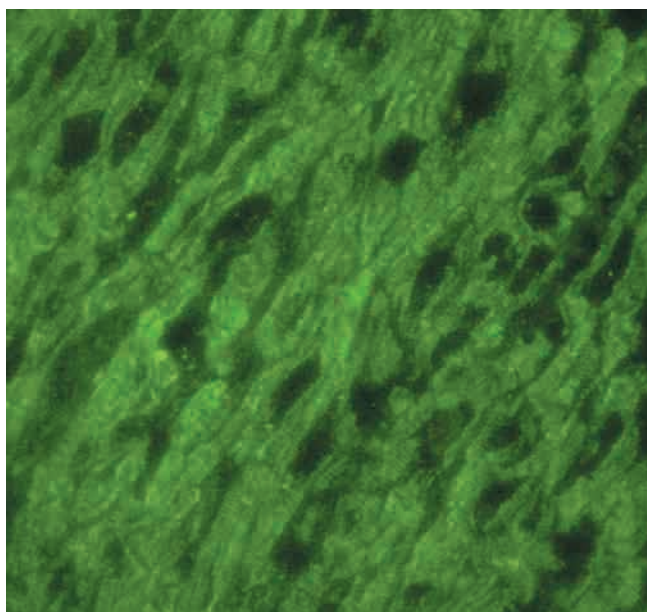


Рис. 6. Материал эндомикардиальной биопсии аллотрансплантата сердца, 3 года после операции; R-1B, AMR-I. Нормальная локализация тропонина I в зоне сократительных дисков. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции $\times 400$

Яркие изменения в подгруппе позднего послеоперационного периода были выявлены при изучении состояния белков истинного цитоскелета кардиомиоцитов – десмина и винкулина. В 6 образцах (5 реципиентов) длительно функционирующего миокарда были отмечены обширные зоны «desmin-free» кардиомиоцитов, подобно тем, что мы наблюдали в миокарде пациентов с ишемической и постмиокардитической дилатационной кардиомиопатиями. Данный факт указывает на наличие общих механизмов, приводящих к нарушению

структурных белков вне зависимости от основной причины заболевания. Интересно, что у троих реципиентов в послеоперационном периоде неоднократно регистрировали эпизоды острого гуморального отторжения, в одном случае диагностировано персистирующее отторжение гуморального типа и у одной реципиентки отмечена возвратная форма гуморального отторжения (рис. 7). Следует отметить, что в работе S. Di Somma с соавторами, исследовавшими состояние десмина у больных ишемической кардиомиопатией, была выявлена четкая

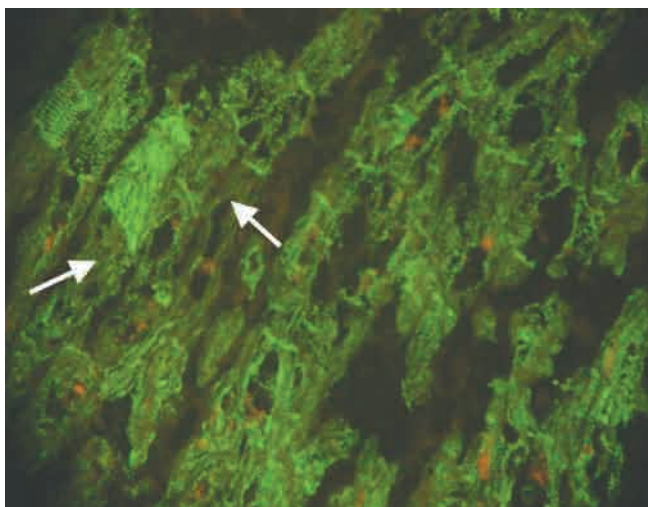


Рис. 7. Материал эндокардиальной биопсии аллотрансплантата сердца, 3 года после операции. Частичное сохранение экспрессии десмина в зоне Z-линий и во вставочных дисках кардиомиоцитов. Наличие «desmin-free» кардиомиоцитов (стрелки). Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции $\times 400$

обратная корреляция между наличием «desmin-free» кардиомиоцитов и фракцией изгнания левого желудочка [9]. В остальных 11 биоптатах десмин выявляли в нормальной локализации – в области вставочных дисков и Z-линий кардиомиоцитов.

При исследовании экспрессии винкулина в подавляющем числе случаев (13 биоптатов из 17) отмечали гипертрофию костамеров разной степени выраженности (рис. 8, а). Нередко отмечали накопление белка в области T-трубочек, что визуализировалось при иммунофлюоресцентном окрашивании как усиление реакции в саркоплазме кардиомиоцитов. Данное перераспределение содержания винкулина было отмечено нами ранее у больных различными формами кардиомиопатии [6]. Вероятно, на определенном этапе усиление экспрессии винкулина в данных областях является компенсаторным механизмом. Однако чрезмерное его накопление затрудняет передачу сигнала сокращения и расслабления из клетки экстрацеллюлярному матриксу и обратно в области костамеров, а также препятствует выходу ионов кальция из T-трубочек в саркоплазму клетки, что снижает способность сердечной мышцы к сокращению [14, 16, 20].

В четырех биоптатах экспрессию винкулина регистрировали в характерной локализации: в области сарколеммы, в костамерах, а также во вставочных дисках кардиомиоцитов. Интересное перераспределение содержания данного белка было отмечено при исследовании миокарда пациента с персистирующим отторжением гуморального типа: наряду с увеличением содержания винкулина в области костамеров и T-трубочек ряда кардиомиоцитов отмечали также отсутствие экспрессии винку-

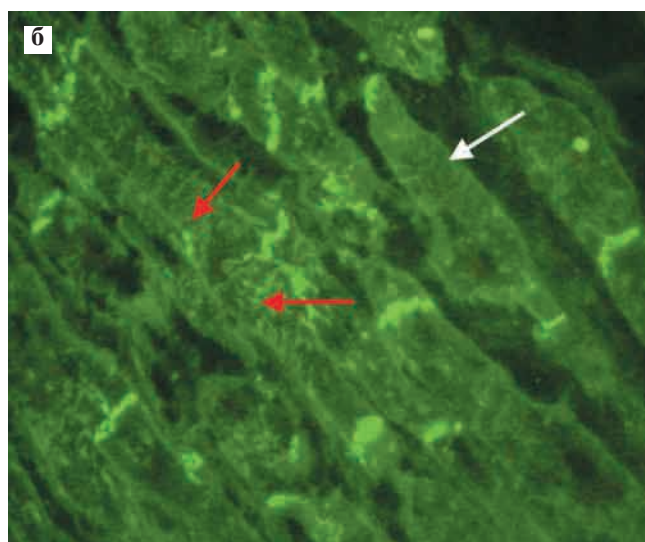
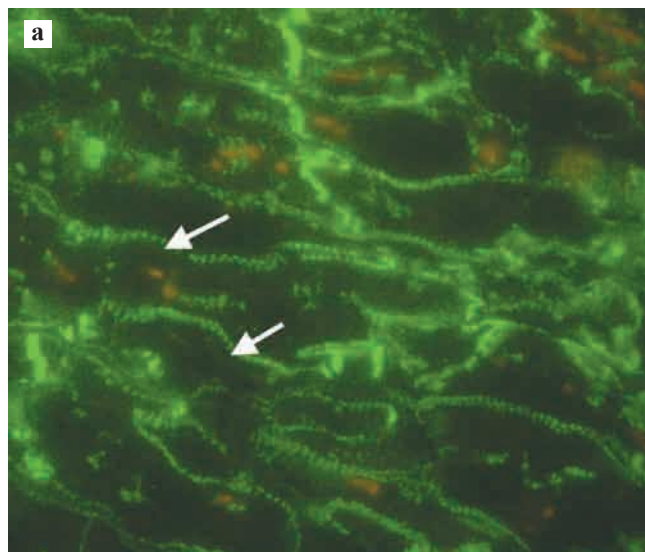


Рис. 8. Материал эндокардиальных биоптатов аллотрансплантата сердца. Обработка антителами к винкулину: а) 8 лет после трансплантации сердца. Гипертрофия костамеров (стрелки); б) 4 года после трансплантации, персистирующее отторжение гуморального типа. Накопление винкулина в области T-трубочек кардиомиоцитов (красные стрелки). Ослабление реакции в зоне сарколеммы кардиомиоцитов (белая стрелка). Криостатные препараты, непрямой метод иммунофлюоресценции $\times 400$

лина в зоне сарколеммы некоторых кардиомиоцитов (рис. 8, б).

Таким образом, основные изменения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов были выявлены нами в миокарде длительно функционирующего трансплантата. Причем из шести охарактеризованных белков нарушения экспрессии пяти белков были обнаружены у реципиентов с возвратным и персистирующим антителоопосредованным отторжением. При этом у пациента П., трансплантат которого на момент исследования функционировал в течение 15 лет, отмечали лишь незначительное накопление винкулина в области костамеров и некото-

рое ослабление экспрессии титина. Следует отметить, что в течение всего посттрансплантационного периода пациенту выполнено 30 эндомикардиальных биопсий, степень клеточной реакции лишь в трех случаях оценивалась как 1В (в остальных 0–1А), не было зарегистрировано ни одного эпизода гуморального отторжения.

В качестве наиболее яркого примера нарушения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов при аллотрансплантации сердца приводим следующее наблюдение.

Больному Т. 18.03.04 выполнена ортотопическая аллотрансплантация сердца. 30.10.09 (через 5 лет 7 мес.) произведена ретрансплантация. За период функционирования первого трансплантата с целью мониторинга отторжения выполнено 10 эндомикардиальных биопсий. Начиная со второй ЭМБ, у пациента во всех биоптатах при иммуногистохимическом исследовании регистрировали четкие признаки отторжения гуморального типа: в стенках капилляров миокарда отмечали распространенную фиксацию комплемента (C4d фрагмента), иммуноглобулинов (G и/или M), в просвете капилляров нередко выявляли макрофагальные (CD68+) элементы. Клеточное отторжение в трех случаях соответствовало степени 1В, в остальных не превышало степени 1А. Выраженных клинических проявлений отторжения не было, однако неоднократно отмечали накопление жидкости в полости перикарда. В связи с этим, с учетом данных исследования эндомикардиальной биопсии, в течение посттрансплантационного периода было проведено два курса пульсгормональной терапии. В остальных случаях проводили сеансы плазмафереза. Ритуксимаб не применяли.

Жалобы на одышку и перебои в работе сердца у больного появились через 4 года и 7 месяцев (госпитализация 09.10.2008 г.). По данным коронарографии патологии коронарных артерий не выявлено. По данным сцинтиграфии миокарда отмечена патологическая асинхрония базальных отделов ЛЖ и более выраженная внутрижелудочковая асинхрония ПЖ. Снижение ФВ ЛЖ с 68 до 47%. При исследовании ЭМБ с целью мониторинга отторжения: R-1В; AMR-I. На материале данной биопсии пациенту впервые было проведено исследование состояния структурных белков миокарда. **При этом обнаружено выраженное нарушение экспрессии пяти белков из шести исследуемых.**

Через 5 лет и 2 месяца (21.05.09 г.) больной госпитализирован с жалобами на одышку при нагрузке и в покое, слабость. По данным коронарографии отмечен гемодинамически незначимый стеноз передней межжелудочковой ветви (<50%) в проксимальной и средней трети. Степень отторжения: R-1В; AMR-I. **Сохраняется резкое на-**

рушение экспрессии структурных белков миокарда.

28.05.09 выполнено стентирование ПМЖВ (2 стента), однако состояние пациента существенно не улучшилось.

17.08.09 г больной госпитализирован с жалобами на одышку в покое. По данным сцинтиграфии миокарда отмечено значительное увеличение полости левого желудочка и снижение ФИ ЛЖ до 29%. Функционировала только заднебоковая стенка ЛЖ.

Консилиум в составе ведущих сердечно-сосудистых хирургов и кардиологов Центра расценил состояние больного как медикаментозно-рефрактерную сердечную недостаточность и рекомендовал выполнение повторной трансплантации сердца.

Из приведенных данных видно, что выраженные нарушения экспрессии и распределения структурных белков миокарда сформировались еще до развития незначительных стеногических изменений коронарных артерий. Таким образом, нарушения макромолекулярной структуры большого числа кардиомиоцитов существенно ухудшили сократительную способность миокарда, что и явилось истинной причиной тяжелого состояния пациента. Это подтверждается отсутствием положительного эффекта после проведения стентирования и улучшения коронарного кровотока, а также прогрессированием медикаментозно-рефрактерной сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании наименьшее число изменений было отмечено при изучении состояния белков сократительного комплекса миокарда: актина, миозина, тропонина I. Функция данных белков не компенсируется (или компенсируется незначительно) другими структурными белками, поэтому выраженное повреждение сократительного аппарата кардиомиоцитов (особенно нескольких белков одновременно) достаточно быстро заканчивается функциональной несостоятельностью органа.

Чаще всего в миокарде аллотрансплантата сердца, даже при нормальной функции пересаженного органа, мы выявляли нарушения экспрессии и перераспределение содержания титина и винкулина. Это, с одной стороны, свидетельствует о наибольшей чувствительности данных белков к действию внешних факторов (прежде всего ишемии). С другой стороны, может означать наличие достаточно большого компенсаторного резерва данных белков, а также существование возможности частичного замещения их функции другими белками.

Как упоминалось выше, основные нарушения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов

были выявлены нами в образцах длительно функционирующего трансплантата. При этом у восьми из двенадцати реципиентов данной подгруппы неоднократно регистрировали эпизоды антителоопосредованного отторжения (либо в период настоящего исследования, либо при оценке предыдущих ЭМБ). Данный факт подтверждает утверждение профессора Белецкой Л.В. о «ревмоподобном» течении гуморальной реакции [2, 7]. Эпизоды острого гуморального отторжения, даже в отсутствие выраженных клинических проявлений или гемодинамических нарушений, разворачиваясь на территории микроциркуляторного русла, вызывают состояние ишемии отдельных кардиомиоцитов, что при достаточно длительном или периодическом воздействии может приводить к структурным нарушениям миокарда и неуклонному угасанию функции сердца в целом. Все вышеизложенное подтверждает тезис о том, что гуморальное звено иммунного ответа вносит значительный вклад в процесс хронического отторжения аллотрансплантата сердца.

Выявленные нарушения белковой структуры миокарда позволяют точнее и глубже охарактеризовать само понятие хронического отторжения, поскольку большинство исследователей и клиницистов до настоящего времени рассматривают данный процесс исключительно как болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, что, на наш взгляд, неверно. Кроме того, тот факт, что наиболее выраженные изменения состояния структурных белков кардиомиоцитов были выявлены у пациента с персистирующим гуморальным отторжением, когда на протяжении достаточно длительного времени клинические проявления отторжения отсутствовали, указывает на возможный путь повреждения миокарда аллотрансплантата, который не учитывается при стандартном исследовании эндомикардиальной биопсии. Дальнейшее изучение макромолекулярной структуры кардиомиоцитов могло бы прояснить роль субклинической (асимптоматической) формы гуморального отторжения в судьбе трансплантата и оценить необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии у пациентов с данной формой отторжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гуморальное (антителоопосредованное) отторжение трансплантата лежит в основе хронического отторжения пересаженного сердца, которое выражается не только в поражении сосудистого русла, но обусловлено также нарушением макромолекулярной структуры кардиомиоцитов. Нарушения структуры кардиомиоцитов, вызванные перманентной ишемией, кумулируются и с течением времени

могут приводить к функциональной несостоятельности органа.

Результаты изучения состояния структурных белков миокарда аллотрансплантата сердца вносят существенный вклад в понимание роли и оценку влияния субклинической (асимптоматической) формы гуморального отторжения на функцию аллотрансплантата сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Ильинский И.М. и др. Молекулярно-биологическая структура кардиомиоцита // Вестник трансплантолог. и искусств. органов. М., 2006. № 4. С. 89–94.
2. Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Кормер А.Я. и др. Ревмоподобное течение отторжения гуморального (сосудистого) типа при аллотрансплантации сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 9. С. 337–340.
3. Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Куренкова Л.Г. и др. Изменения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов при идиопатической кардиомиопатии // Вестник трансплантолог. и искусств. органов. 2007. Т. 34. № 2. С. 33–35.
4. Ильинский И.М. Патология коронарных артерий аллотрансплантированного сердца // Вестник трансплантолог. и искусств. органов. М., 2001. № 3–4. С. 41–46.
5. Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденев В.А. и др. Опыт использования иммуногистохимического метода исследования эндомикардиальных биопсий в диагностике отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца // Вестник трансплантолог. и искусств. органов. М., 2009. Т. XI. № 3. С. 30–36.
6. Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденев В.А. и др. Оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии // Вестник трансплантолог. и искусств. органов. М., 2012. Т. XIV. № 2. С. 32–42.
7. Beletskaya L.V., Kupriyanova A.G., Kormer A.Ya. Heart allograft rejection of the humoral type is a continuing «rheum-like» process // J. Heart Lung. Transplant. 2006. Vol. 25. № 8. P. 998–1000.
8. Beletskaya L.V., Kupriyanova A.G., Zaidenov V.A. et al. Altered cytoskeletal protein localization in cardiomyocytes of idiopathic cardiomyopathy patients // J. Heart Lung. Transplant. Aug. 2007. Vol. 26. № 8. P. 868–870.
9. Di Somma S., Di Benedetto M.P., Slavatore G. et al. Desmin-free cardiomyocytes and myocardial dysfunction in end stage heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2004. Vol. 6. P. 389–398.
10. Franz M., Neri D., Berndt A. Chronic cardiac allograft rejection: critical role of ED-A(+) fibronectin and implications for targeted therapy strategies // J. Pathol. 2012. Mar. Vol. 226 (4). P. 557–561.
11. Hammond E.H., Yowell R.L., Price G.D. et al. Vascular rejection and its relationship to allograft coronary arte-

- ry disease // *J. Heart Lung. Transplant.* 1992 May-Jun. Vol. 11 (3 Pt 2). P. 111–119.
12. *Hein S., Kostin S., Heling A. et al.* The role of cytoskeleton in heart failure // *Cardiovascular Research.* 2000. Vol. 45. P. 273–278.
 13. *Kobashigawa J., Crespo-Leiro M.G., Ensminger S.M. et al.* Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation // *J. Heart Lung. Transplant.* 2011 March. Vol. 30 (3). P. 252–269.
 14. *Kostin S., Hein S., Arnon E., Scholz D., Schaper J.* The cytoskeleton and related proteins in human failing heart // *Heart Fail. Rev.* 2000. Vol. 3. P. 271–280.
 15. *Schmauss D. and Weis M.* Cardiac Allograft Vasculopathy: Recent Developments // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 2131–2141.
 16. *Shaper J., Froede R., Hein St. et al.* Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy // *Circulation.* 1991. Vol. 83. № 2. P. 504–505.
 17. *Suzuki J-i., Isobe M., Morishita R., Nagai R.* Characteristics of Chronic Rejection in Heart Transplantation: Important Elements of Pathogenesis and Future Treatments // *Circulation Journal.* Feb. 2010. Vol. 74. P. 233–239.
 18. *Tan C.D., Baldwin W.M. 3rd, Rodriguez E.R.* Update on cardiac transplantation pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007 Aug. Vol. 131 (8). P. 1169–1191.
 19. *Wehner J., Morrell C, Reynolds T. et al.* Antibody and complement in transplant vasculopathy // *Circulation Research.* Feb. 2007. Vol. 100 (2). P. 191–203.
 20. *Zemljic-Harpf A., Manso A.M., Ross S.R.* Vinculin and Talin: Focus on the Myocardium. *J. Investig Med.* 2009. Vol. 57 (8). P. 849–855.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ И СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Полухина О.В.¹, Гранов Д.А.¹, Суборова Т.Н.²

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Проведено бактериологическое обследование 105 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Проанализированы частота развития инфекционных осложнений, спектр и чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей осложнений. Установлено, что изолированные или ассоциированные инфекционные осложнения развились у 24,8% обследованных пациентов. Среди возбудителей ранних инфекционных осложнений преобладали микромицеты *C. albicans*, поздних – полирезистентные грамотрицательные бактерии.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, инфекционные осложнения, возбудители инфекционных осложнений, чувствительность к антибактериальным препаратам

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS: MORBIDITY AND PATHOGEN CHARACTERISTICS

Polukhina O.V.¹, Granov D.A.¹, Suborova T.N.²

¹ Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

² S.M. Kirov's Military Medical Academy, St. Petersburg

A bacteriological study of 105 patients after orthotopic liver transplantation was conducted. The frequency and etiology of infectious complications and antibacterial sensitivity were analyzed. We established that isolated or associated infectious reactions developed in 24.8% of the surveyed patients. The *C. albicans* fungus was found to be the agent which caused most of the early infectious complications. Late complications were induced by the multiresistant gram-negative bacteria.

Key words: orthotopic liver transplantation, infectious complications, infectious agents, antibacterial sensitivity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ортотопическая трансплантация печени (ОТП) получила широкое распространение как метод лечения острых и хронических заболеваний печени и злокачественных опухолей [4]. В 2010 г. в России трансплантация печени выполнялась в 11 центрах, количество операций на 1 млн населения достигло 1,5 [1]. Инфекционные осложнения, развивающиеся у пациентов, перенесших ОТП, существенно осложняют течение

послеоперационного периода, увеличивают срок госпитализации, повышают экономические затраты на лечение, ухудшают прогноз послеоперационного периода и являются основной причиной неблагоприятного исхода. Инфекционные осложнения у данной группы пациентов трудно диагностировать в связи с невыраженностью клинических симптомов воспалительного процесса из-за развития иммунодепрессии вследствие основного заболевания и иммуносупрессивной терапии [3].

Статья поступила в редакцию 25.09.12 г.

Контакты: Гранов Дмитрий Николаевич, д. м. н., профессор, научный руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ

e-mail: elegranova@mail.ru

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту развития и локализацию инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию печени, а также изучить спектр и чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей этих осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено бактериологическое исследование образцов клинического материала 105 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в РНЦРХТ в 1998–2012 гг. Все больные были изучены проспективно в соответствии с протоколом, который включал при спокойном течении послеоперационного периода обследование на третьи, пятые и седьмые сутки, а затем на второй и четвертой неделе после операции. В случае появления клинических признаков инфекционного процесса пациентов обследовали по индивидуальным программам.

Было исследовано 525 образцов клинического материала, в том числе кровь, отделяемое послеоперационных ран, содержимое дренажей, желчь, моча, аспират из трахеи, мокрота, фрагменты сосудистых катетеров. Посев клинического материала и выделение чистой культуры проводили в соответствии с нормативными документами. Для сокращения сроков идентификации возбудителя использовали хромогенные коммерческие среды CHROMagar Orientation, CHROMagar Candida (CHROMagar, Paris, Франция). Для быстрой идентификации *C. albicans* и дифференциации ее от других видов использовали тест на ростковую трубку, осуществляемый с 24-часовой культурой. Идентификацию микроорганизмов до вида по биохимическим свойствам проводили с помощью бактериологического анализатора Vitek-2 (bioMérieux, Франция). Для исследования крови и стерильных в норме жидкостей использовали бактериологический гематологический анализатор Vact/Alert 3D (bioMérieux, Франция). Чувствительность выделенных возбудителей определяли на бактериологическом анализаторе Vitek-2 (bioMérieux, Франция). Грамположительные бактерии (ГПБ) исследовали на чувствительность к ампициллину, бензилпенициллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, оксациллину, цефокситину, эритромицину, клиндамицину, гентамицину, стрептомицину – 1000 мкг/мл (выявление высокого уровня резистентности для энтерококков), тетрациклину, тайгедиклину, ванкомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу, линезолиду, рифампицину. Грамотрицательные бактерии (ГОб) исследовали на чувствительность к ампициллину, гентамицину, нетилмицину, амоксациллину / кла-

вулановой кислоте, амикацину, азтреонаму, цефазолину, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону/сульбактаму, ципрофлоксацину, имипенему, меропенему, колистину, триметоприму/сульфаметоксазолу. В ряде случаев для определения антибиотикорезистентности использовались E-тесты (bioMérieux, Франция) на агаре Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания). Штаммы энтеробактерий исследовали методом «двойных дисков» на наличие бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) согласно МУК 4.12.1890-04. Анализ результатов проводили при помощи программы WHONET, версия 5.4. Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с критериями EUCAST.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 105 обследованных пациентов у 26 (24,8%) в раннем послеоперационном периоде развивались инфекционные осложнения (ИО), в том числе у 10 больных из 105 (9,5%) была выявлена бактериемия, у 13 (12,4%) – инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), у 12 (11,4%) развивалась инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), у 8 (7,6%) – инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Всего у 26 пациентов были выявлены ИО сорока трех локализаций, в структуре которых преобладали ИМВП (30,2%) и ИОХВ (27,9%) (табл. 1).

Таблица 1

Частота развития и структура ИО у пациентов, перенесших ОТП

| Вид ИО | Частота развития ИО у пациентов (n = 105) | | Структура ИО (n = 43) | |
|-------------|---|-------|-----------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Бактериемия | 10 | 9,52 | 10 | 23,26 |
| ИМВП | 13 | 12,38 | 13 | 30,23 |
| ИОХВ | 12 | 11,43 | 12 | 27,91 |
| ИДП | 8 | 7,62 | 8 | 18,60 |
| Всего | 43 | 40,95 | 43 | 100,0 |

У 15 из 26 пациентов (57,7%) было выявлено ИО одной локализации, у 11 (42,3%) – ассоциированные ИО, при этом у 6 (23,1%) – двух, у четверых (15,4%) – трех локализаций. У одного больного отмечалось последовательное развитие ИНДП, ИОХВ, ИМВП и бактериемии. Среди изолированных ИО чаще встречались бактериемия и ИМВП (у пяти пациентов), у двоих пациентов отмечалось сочетание бактериемии и ИМВП, ИОХВ и ИНДП или ИМВП, ИОХВ и ИНДП (табл. 2).

Из клинических образцов пациентов было выделено 58 неповторяющихся штаммов микроорганизмов, в том числе 18 штаммов (31,0%) ГПБ вось-

Таблица 2
Частота развития ИО разной локализации у пациентов, перенесших ОТП

| Локализация инфекционного осложнения | Инфекционное осложнение | Число пациентов с ИО | |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------|
| | | Абс. | % |
| Изолированного | Бактериемия | 5 | 19,23 |
| | ИМВП | 5 | 19,23 |
| | ИОХВ | 4 | 15,38 |
| | ИНДП | 1 | 3,85 |
| Ассоциации ИО из двух видов | Бактериемия, ИМВП | 2 | 7,69 |
| | ИМВП, ИОХВ | 1 | 3,85 |
| | ИОХВ, ИНДП | 2 | 7,69 |
| | ИМВП, ИНДП | 1 | 3,85 |
| Ассоциации ИО из трех видов | Бактериемия, ИМВП, ИОХВ | 1 | 3,85 |
| | ИМВП, ИОХВ, ИНДП | 2 | 7,69 |
| | Бактериемия, ИОХВ, ИНДП | 1 | 3,85 |
| Ассоциации ИО из четырех видов | Бактериемия, ИМВП, ИОХВ, ИНДП | 1 | 3,85 |
| Всего пациентов | | 26 | 100 |

ми видов, 22 (38,0%) штамма ГОБ девяти видов и 18 штаммов (31,0%) микромицетов, относящихся к шести видам. Наиболее часто выделяли *C. albicans* (11 штаммов, 19,0%), *P. aeruginosa* (6 штаммов, 10,3%), *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. epidermidis* и *E. faecalis* (по 4 штамма, 6,9%) (рис.).

Развитие ИО было вызвано возбудителями разных таксономических групп, несколько чаще выделялись ГОБ, выявленные у 22 (84,6%) из 26 пациентов с ИО. У 18 (69,2) больных из образцов клинического материала были выделены ГПБ или грибы рода *Candida*. В развитии бактериемии с равной частотой участвовали возбудители всех трех групп. В моче чаще встречались грибы рода *Candida* (у 69,2% пациентов с ИМВП), в отделяемом послеоперационных ран – ГПБ (у 66,7%) и ГОБ (у 70% больных), в мокроте – ГОБ и грибы (табл. 3).

Анализ спектра микроорганизмов (включая повторно выделенные) позволил установить, что среди возбудителей, принимавших участие в развитии ИО в течение первых двух недель после ОТП, доля ГПБ составляла 25,6%, ГОБ – 23,3%. В этот период преобладали микромицеты, доля которых достига-

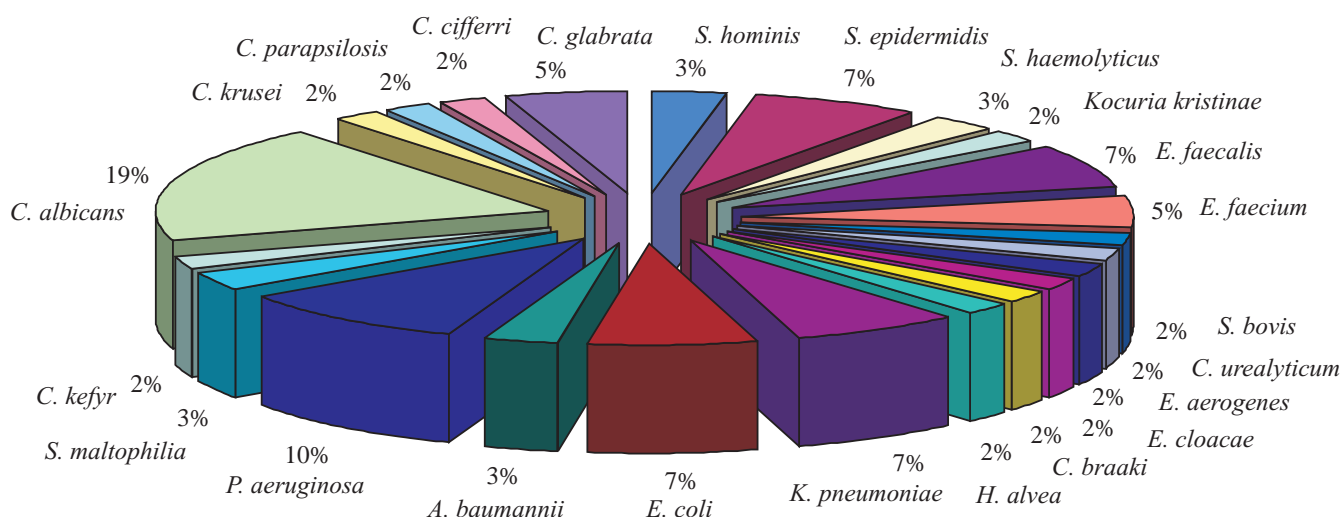


Рис. Спектр возбудителей ИО, выделенных от пациентов, перенесших ОТП (n = 58)

Таблица 3
Частота выделения возбудителей разных таксономических групп от пациентов, перенесших ОТП, с ИО разной локализации

| Группы возбудителей ИО | Виды клинического материала | | | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|------|---------------|------|--|------|-----------------|------|
| | Кровь (n = 10) | | Моча (n = 13) | | Отделяемое ран, дренажей, желчь (n = 12) | | Мокрота (n = 8) | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| ГПБ | 5 | 50,0 | 5 | 38,5 | 8 | 66,7 | 0 | 0,0 |
| ГОБ | 6 | 60,0 | 3 | 23,1 | 9 | 75,0 | 5 | 62,5 |
| Микромицеты | 6 | 60,0 | 9 | 69,2 | 3 | 25,0 | 5 | 62,5 |

Таблица 4

Инверсия соотношения ГОБ и микромицетов среди возбудителей ИО у пациентов, перенесших ОТП, в течение первого месяца после операции

| Группы возбудителей ИО | Сроки бактериологического исследования | | | |
|------------------------|--|-------|-----------------------|--------|
| | 0–15 сут (n = 43) | | более 15 сут (n = 42) | |
| | Абс. | % | Абс. | % |
| ГПБ | 11 | 25,58 | 10 | 23,81 |
| ГОБ | 10 | 23,26 | 22 | 52,38* |
| – в том числе ЭБ | 5 | 11,63 | 12 | 28,57 |
| – в том числе НГОБ | 5 | 11,63 | 10 | 23,81 |
| Грибы | 22 | 51,16 | 10 | 23,81* |

Примечание. * – p < 0,01

Таблица 5

Чувствительность к антибиотикам ГПБ, выделенных от пациентов с ИО после ОТП (n = 18)

| Наименование антибиотика | Чувствительность | | | | | |
|-------------------------------|------------------|------|------|-----------|--------|--------|
| | %R | %I | %S | %R 95% CI | MIC 50 | MIC 90 |
| Amoxicillin/Clavulanic acid | 100 | 0 | 0 | 56,1–100 | 32 | 32 |
| Ampicillin | 73,3 | 0 | 26,7 | 44,8–91,1 | 16 | 32 |
| Ciprofloxacin | 72,7 | 0 | 27,3 | 39,3–92,7 | 4 | 8 |
| Clindamycin | 76,9 | 0 | 23,1 | 46,0–93,8 | 4 | 8 |
| Erythromycin | 92,3 | 0 | 7,7 | 62,1–99,6 | 8 | 8 |
| Fosfomycin | 50 | 0 | 50 | 2,7–97,3 | 8 | 128 |
| Gentamicin | 35,3 | 0 | 64,7 | 65,5–100 | 16 | 16 |
| Gentamicin-High | 35,3 | 0 | 64,7 | 15,3–61,4 | 256 | 256 |
| Imipenem | 92,3 | 0 | 7,7 | 62,1–99,6 | 16 | 16 |
| Levofloxacin | 73,1 | 0 | 26,9 | 52,0–87,7 | 8 | 8 |
| Linezolid | 0 | 0 | 100 | 0,0–14,6 | 2 | 4 |
| Moxifloxacin | 58,6 | 20,7 | 20,7 | 39,1–75,9 | 8 | 8 |
| Oxacillin | 100 | 0 | 0 | 65,5–100 | 0,5 | 4 |
| Penicillin G | 84,4 | 0 | 15,6 | 66,5–94,1 | 16 | 16 |
| Rifampin | 20 | 0 | 80 | 3,5–55,8 | 0,5 | 4 |
| Streptomycin-High | 0 | 0 | 100 | 51,9–92,6 | 256 | 256 |
| Tetracycline | 25,8 | 0 | 74,5 | 12,5–44,9 | 1 | 16 |
| Tigecycline | 0 | 0 | 100 | 0,0–30,1 | 0,125 | 0,25 |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazole | 100 | 0 | 0 | 78,1–100 | 48 | 384 |
| Vancomycin | 24,2 | 3 | 72,8 | 11,7–42,6 | 1 | 32 |

ла 51,2%. Спектр возбудителей ИО в более поздние сроки (более 15 суток) претерпевал качественные изменения. Если доля ГПБ не изменялась, то отмечалась инверсия соотношения ГОБ и микромицетов: доля ГОБ возрастала до 52,4% (p < 0,01), а микромицетов, напротив, сокращалась до уровня 23,8% (p < 0,01) (табл. 4). Таким образом, уже в ранние сроки после ОТП микромицеты принимают активное участие в развитии ИО у пациентов, перенесших ОТП.

Наиболее активными в отношении ГПБ были линезолид и тайгециклин (100% чувствительных штаммов). Установлена высокая чувствительность этой группы возбудителей к ванкомицину и тетрацикли-

ну. В то же время все штаммы стафилококков были метициллинрезистентными (табл. 5). В отношении штаммов энтеробактерий наиболее активными были карбапенемы, тетрациклин и колистин, доля продуцентов БЛРС составила 90% (табл. 6). Наибольшую активность в отношении штаммов НГОБ проявляли колистин и цефоперазон/сульбактам, доля штаммов, чувствительных к карбапенемам, не превышала 15% (табл. 7). Среди 18 выделенных штаммов микромицетов преобладали *C. albicans* (n = 11; 61,1%). Кроме того, в развитии инфекционных осложнений принимали участие штаммы *C. glabrata* (n = 3, 16,7%), *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* и *C. ciferri* (по одному случаю, 5,6%).

Таблица 6

**Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий,
выделенных от пациентов с ИО после ОТП (n = 12)**

| Наименование антибиотика | Чувствительность | | | | | |
|-------------------------------|------------------|-----|------|-----------|--------|--------|
| | %R | %I | %S | %R 95% CI | MIC 50 | MIC 90 |
| Amikacin | 72,7 | 0 | 27,3 | 56,9–84,5 | 16 | 16 |
| Amoxicillin/Clavulanic acid | 97,7 | 0 | 2,3 | 86,2–99,9 | 32 | 32 |
| Ampicillin | 95,7 | 0 | 4,3 | 76,1–99,8 | 32 | 32 |
| Aztreonam | 87,5 | 0 | 12,5 | 60,4–97,8 | 64 | 64 |
| Cefazolin | 90 | 5 | 5 | 66,9–98,2 | 64 | 64 |
| Cefepime | 93,2 | 0 | 6,8 | 80,3–98,2 | 32 | 64 |
| Cefoperazone/Sulbactam | 86,2 | 3,4 | 10,3 | 67,4–95,5 | 64 | 64 |
| Cefotaxime | 94,1 | 0 | 5,9 | 78,9–99,0 | 64 | 64 |
| Cefoxitin | 92,9 | 0 | 7,1 | 64,2–99,6 | 32 | 64 |
| Ceftazidime | 93,2 | 0 | 6,8 | 80,3–98,2 | 64 | 64 |
| Ciprofloxacin | 88,9 | 0 | 11,1 | 75,2–95,8 | 4 | 4 |
| Colistin | 7,9 | 0 | 92,1 | 2,1–22,5 | 0,5 | 0,5 |
| Gentamicin | 86,4 | 0 | 13,6 | 72,0–94,4 | 16 | 16 |
| Imipenem | 0 | 0 | 100 | 1,8–19,4 | 1 | 4 |
| Meropenem | 0 | 0 | 100 | 0,1–15,1 | 0,25 | 4 |
| Netilmicin | 82,9 | 0 | 17,1 | 67,3–92,3 | 16 | 32 |
| Tetracycline | 0 | 0 | 100 | 0,0–80,2 | 1 | 2 |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazole | 100 | 0 | 0 | 88,0–100 | 384 | 384 |

Таблица 7

**Чувствительность к антибиотикам НГОб,
выделенных от пациентов с ИО после ОТП (n = 10)**

| Наименование антибиотика | Чувствительность | | | | | |
|-------------------------------|------------------|-----|------|-----------|--------|--------|
| | %R | %I | %S | %R 95% CI | MIC 50 | MIC 90 |
| Amikacin | 71,9 | 0 | 28,1 | 53,0–85,6 | 64 | 64 |
| Cefepime | 69,7 | 0 | 30,3 | 51,1–83,8 | 32 | 64 |
| Cefoperazone/Sulbactam | 0 | 20 | 80 | 0,0–34,5 | 8 | 16 |
| Ceftazidime | 86,2 | 0 | 13,8 | 67,4–95,5 | 32 | 64 |
| Ciprofloxacin | 72,7 | 0 | 27,3 | 54,2–86,0 | 4 | 4 |
| Colistin | 0 | 0 | 100 | 0,0–15,0 | 0,5 | 1 |
| Doripenem | 100 | 0 | 0 | 31,0–100 | 4 | 8 |
| Gentamicin | 72,7 | 0 | 27,3 | 54,2–86,0 | 16 | 16 |
| Imipenem | 84,8 | 0 | 15,2 | 67,3–94,3 | 16 | 16 |
| Levofloxacin | 90,9 | 0 | 9,1 | 57,1–99,5 | 2 | 8 |
| Meropenem | 86,2 | 3,4 | 10,3 | 67,4–95,5 | 16 | 16 |
| Netilmicin | 78,3 | 0 | 21,7 | 55,8–91,7 | 16 | 32 |
| Ticarcillin/Clavulanic acid | 75 | 0 | 25 | 21,9–98,7 | 128 | 128 |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazole | 92,9 | 0 | 7,1 | 64,2–99,6 | 384 | 384 |

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Бактериальные и грибковые инфекции у больных, перенесших ОТП, представляют собой серьезную угрозу. Они начинают развиваться уже в течение первых недель после трансплантации, а их частота зависит от применения глюкокортикоидов до трансплантации, продолжительности предшествующей антибиотикотерапии и характера иммуносупрессивной терапии после трансплантации и разли-

чается в различных медицинских учреждениях, выполняющих эти операции [3, 5].

Бактериологическое обследование 105 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени в РНЦРХТ в 1998–2012 гг., проведенное с использованием протокола, который включал исследование на третьи, пятые и седьмые сутки, а затем на второй и четвертой неделе после операции, показало, что частота развития ИО составила 24,8%.

При этом у пациентов выявлялись как изолированные, так и ассоциированные ИО разной локализации, развивающиеся одновременно или последовательно. В спектре возбудителей ИО, выявленных в ранние сроки после ОТП, преобладали грибы рода *Candida*, что может быть связано с исходно сниженным иммунным статусом вследствие длительных курсов предоперационной гормональной терапии, операционной травмой и кровопотерей, а также агрессивной иммуносупрессией в раннем послеоперационном периоде [2, 6]. Таким образом, уже в ранние сроки после ОТП пациенты нуждаются в профилактическом применении противогрибковых препаратов [2]. В последующем доля микромицетов сокращается вследствие присоединения возбудителей госпитальных инфекций, среди которых наиболее актуальными являются грамотрицательные бактерии. На это указывает высокая частота выделения бактерий, устойчивых к антибактериальным препаратам, используемым для лечения ИО у пациентов, перенесших ОТП.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития ИО у обследованных нами пациентов, перенесших ОТП, в течение первого месяца после операции составила 24,8%. В структуре ИО преобладали ИМВП (30,2%) и ИОХВ (27,9%). Эти осложнения могли иметь одну (у 57,7% пациентов с ИО) или несколько локализаций (у 42,3%) и развиваться одновременно или последовательно.
2. Частота развития изолированных инфекций кровотока составила 9,5%, мочевыводящих путей – 12,4%, области послеоперационной раны – 11,4%, дыхательных путей – 7,6%. Частота развития ИО двух локализаций составила 23,1%, у 4 пациентов (15,4%) были выявлены ИО трех локализаций, у одного больного были выявлены ИО области послеоперационной раны, мочевыводящих и дыхательных путей и кровотока.
3. В развитии ИО принимали участие микроорганизмы разных таксономических групп: ГПБ (31,0%), ГОБ (38,0%) и микромицеты (31,0%). В спектре возбудителей наиболее часто встречались *C. albicans* (19,0%) и *P. aeruginosa* (10,3%).

4. Оценка клинического значения возбудителей ИО показала, что наиболее актуальными для обследованной нами группы пациентов были ГОБ, выявленные у 22 (84,6%) из 26 пациентов с ИО. В развитии бактериемии с равной частотой участвовали возбудители всех трех групп, ИОХВ – ГПБ, выявленные у 66,7% больных и ГОБ (у 70%), ИМВП – грибы рода *Candida* (у 69,2% пациентов), дыхательных путей – ГОБ и грибы.
5. Установлено, что при развитии ИО в течение первых двух недель после ОТП среди возбудителей преобладают микромицеты, позднее возрастает доля ГОБ, что может быть связано с присоединением возбудителей госпитальных инфекций.
6. Наиболее активными в отношении ГПБ были линезолид и тайгециклин, энтеробактерий – карбапенемы, тетрациклин и колистин, НГОБ – колистин и цефоперазон/сульбактам.
7. Среди микромицетов были идентифицированы только грибы рода *Candida*, при этом доля *C. albicans* составила 61,1%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг.: III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник транспл. и искусств. органов. 2011. Т. XIII. № 2. С. 6–20.
2. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Премьер-МТ, 2007. 334 с.
3. Новик А.А., Климко Н.Н., Сбойчаков В.Б., Бадиков В.Д. Диагностика и лечение инфекционных осложнений у гематологических и онкологических больных // Методические рекомендации. Под ред. Ракова А.Л. Москва : ГВМУ МО РФ. 1998. 181 с.
4. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Джаграев К.Р. и др. Трансплантация печени как радикальный метод лечения конечных стадий заболевания печени // Практика. 2012. Т. 13. С. 26–33.
5. Kawecki D., Pacholczyk M., Lagiewska B. Bacteremia in early period after liver transplantation // Experimental and Clinical Hepatology. 2005. Vol. 1. № 4. P. 39–44.
6. Reilly J., Mehta R., Teperman L. et al. Nutritional support after liver transplant: A randomised prospective study // JPEN. 1990. Vol. 14. P. 386–391.

СОРБЦИЯ ЭНДОТОКСИНА ПРИ СЕПСИСЕ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Крстич М.

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

Инфекционные осложнения остаются одной из основных проблем трансплантологии. Известно, что развитие сепсиса в ряде случаев осложняется нарушением функции почек. При этом нарушение функции почечного трансплантата можно рассматривать как частный случай септической нефропатии. Цель исследования: оценить влияние сорбции эндотоксина на функцию трансплантата и летальность. Мы оценили результаты лечения 90 больных с бактериальными инфекционными осложнениями после трансплантации почки и сопоставили их с результатами лечения ретроспективной группы сравнения. При применении сорбции эндотоксина мы отметили более выраженное улучшение функционального состояния трансплантата и внутриорганной микроциркуляции, чем в группе сравнения. Выживаемость пациентов была выше в основной группе. Однако сорбция эндотоксина не повлияла на выживаемость при развитии полиорганной недостаточности. Выводы: сорбция эндотоксина способна значительно улучшить функцию трансплантата при инфекционных осложнениях и выживаемость реципиентов. Целесообразно наиболее раннее применение этой процедуры.

Ключевые слова: трансплантация почки, бактериальные инфекции, сорбция эндотоксина, функция почечного трансплантата.

ENDOTOXIN ADSORPTION IN SEPSIS IN PATIENTS AFTER RENAL TRANSPLANTATION AND GRAFT FUNCTION

Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Krstich M.

Moscow Regional State Institute for Clinical Research M.F. Vladimirsky

Objective: to evaluate the influence of endotoxin adsorption on graft function and mortality. Methods: we analyzed the results of treatment of 90 patients with bacterial complications after renal transplantation and compared them with retrospective group of patients, who didn't undergo endotoxin adsorption. Results: the use of endotoxin adsorption led to significant improvement of graft function and intraorganic microcirculation in comparison with retrospective group, treated without endotoxin adsorption. Survival was higher in the intervention group. However, endotoxin adsorption did not affect patient survival when multiple organ failure developed. Conclusion: when infectious complications developed, endotoxin adsorption is able to improve the graft function and recipient survival significantly. The earliest application of this procedure is recommended.

Key words: kidney transplantation, bacterial infections, endotoxin adsorption, renal graft function.

Отличительной особенностью последней четверти XX века и первого десятилетия наступившего столетия является стремительное развитие медицинских технологий. Среди них существенное

место занимает трансплантация органов, тканей и клеток. В настоящее время в мире эти высокотехнологичные операции уже исчисляются десятками тысяч.

Статья поступила в редакцию 11.07.12 г.

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

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

В течение последнего десятилетия смертность, связанная с развитием инфекций, у реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) не уменьшилась. Несколько улучшились результаты профилактики и лечения вирусных инфекций, однако бактериальные и грибковые инфекции сопровождаются стабильно высокой летальностью. По данным Linares L. et al., проанализировавших результаты 1218 трансплантаций почек, в 29% случаев причиной смерти у реципиентов ПАТ становились инфекции. При развитии инфекции, ставшей причиной летального исхода, в 35% был диагностирован сепсис, в 18% – бактериальная пневмония, в 4% – бактериальная инфекция брюшной полости. За десять лет роль бактериальной инфекции как причины летального исхода существенно не изменилась. Вирусная инфекция регистрируется как причина смерти реже – в 7% случаев [10].

После трансплантации почки к развитию сепсиса предрасполагают многие факторы, основными из которых являются:

- широкое использование различных инвазивных процедур в посттрансплантационном периоде: катетеризация центральных сосудов, мочевого пузыря, дренирование раны, использование мочеочниковых стентов и др.;
- действие специфических нарушений гомеостаза (уремия, анемия, белково-энергетическая недостаточность, метаболические нарушения), свойственных больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на дотрансплантационном этапе, что приводит к снижению репаративных способностей тканей, а также в значительной степени изменяет иммунный статус;
- постоянная комплексная иммуносупрессивная терапия, которая создает условия для вторичного иммунодефицита за счет угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, продукции антител, что в ряде случаев может способствовать глубокому снижению противоинфекционного иммунитета.

Одним из главных факторов, инициирующих системную воспалительную реакцию при грамотрицательном сепсисе, является эндотоксин – облигатный липополисахарид бактериальной стенки грамотрицательных бактерий, один из самых сильных экзогенных пирогенов, открытый Richard Pfeiffer в 1892 году. Структурно эндотоксин состоит из липида А, который представлен цепями жирной кислоты и универсального для всех грамотрицательных бактерий полисахаридного ядра, к сердцевине ядра прикреплена переменная углеводная цепочка – О-антиген. О-антиген уникален для каждой бактерии и определяет ее серотип. Благодаря наличию гидрофобной части молекулы, эндотоксин способен внедряться в двухслойную клеточ-

ную мембрану, способствуя ее реорганизации: изменению гидрофобности, поверхностного заряда, функциональной стабильности. Это приводит к нарушениям клеточного метаболизма: угнетению клеточного дыхания, нарушению функций митохондрий, ускорению окислительных процессов, выбросу большого спектра медиаторов [6].

Эндотоксин является фактором, необходимым для нормального развития иммунной системы, и облигатным фактором адаптационного синдрома. Известно, что объем поступления в системный кровоток эндотоксина частично регулируется симпатoadrenalовой системой. При нормальном гомеостазе существует четкий баланс между выработкой эндотоксина облигатными бактериями кишечника и активностью систем, инактивирующих его. Однако большое количество эндотоксина, высвобождающегося при лизисе бактериальной стенки, приводит к быстрому истощению физиологических эндотоксинсвязывающих систем. При проникновении в различные жидкие среды организма эндотоксин, обладающий чрезвычайно высокой биологической активностью, приводит к различным патофизиологическим эффектам, которые заключаются в активации множества биологических систем: системы коагуляции, комплемента и клеток крови (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, а также эндотелиоцитов). Развивается комплекс адаптационных реакций, выражающийся в активации как клеточного, так и гуморального иммунитета. Выделение множества медиаторов клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности. Изучение биологического действия и метаболизма эндотоксина способствовало появлению новых подходов к терапии сепсиса [1–4].

Применение неселективных методов афереза у реципиентов ПАТ сопряжено со сложностью поддержания терапевтической концентрации компонентов иммуносупрессии в крови, что крайне актуально на всех этапах послеоперационного периода. Высокоselectивная сорбция оказывает избирательное действие только на конкретные субстанции – основные медиаторы системного воспалительного ответа при сепсисе, что может повысить выживаемость больных.

Сорбенты, предназначенные для селективного удаления эндотоксина – Toramuxin и LPS Adsorber обладают всеми необходимыми свойствами для проведения эффективного и безопасного лечения сепсиса: высокие адсорбционная способность и темп сорбции, структурная стабильность, совместимость с кровью (отсутствие механического и химического повреждения крови).

В крупном исследовании EUPHAS, посвященном изучению эффективности раннего примене-

ния селективной адсорбции эндотоксина (СЭ) при сепсисе, установлено, что после процедур значительно увеличилось среднее артериальное давление, снижалась потребность в вазопрессорах. Показатель PaO_2/FiO_2 через 72 часа после процедуры увеличился не значимо. Общая динамика состояния была положительной, что выразилось на выраженном снижении количества баллов по шкале SOFA. В группе сравнения, где СЭ не применялась, показатели были статистически значимо хуже. Летальность на 28-е сутки составила 32% при применении СЭ и 53% в группе сравнения [5]. Однако методология исследования EUPHAS была подвергнута критике. Последующие промежуточные результаты исследования EUPHRATES и EUPHAS II, а также другие исследования подтверждают высокую эффективность СЭ [7, 11, 12].

Интересная работа проведена Cruz D.N. et al., где авторы обобщили 28 исследований различного масштаба, в которых суммарно приняли участие 1425 пациентов с сепсисом различной этиологии. Авторы наблюдали на фоне снижения концентрации ЭТ статистически достоверное улучшение гемодинамики, тенденцию к снижению потребности в вазопрессорной поддержке, увеличение PaO_2/FiO_2 . После процедуры СЭ различными авторами отмечено снижение различных системных медиаторов: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО α , ингибитора активатора плазминогена-1, эластазы нейтрофилов, тромбоцитарного фактора-4, растворимого Р-селектина и эндогенных каннабиноидов. Авторы сообщают о снижении смертности как в раннем, так и в отдаленном периодах. Из нежелательных последствий сообщается только о редких случаях тромбоза колоники [8, 9].

Однако работы, посвященные изучению эффективности и особенностей клинического применения СЭ у больных после аллотрансплантации почки практически отсутствуют.

Проведенное исследование – практически единственное, посвященное эффективности раннего применения СЭ у больных с бактериальными инфекционными осложнениями после трансплантации почки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность раннего применения сорбции эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Показаниями для проведения СЭ считали сепсис, тяжелый сепсис или септический шок, вызванные грамотрицательной или смешанной микрофлорой.

Процедуры проводили на аппарате *Hygieia ultima* фирмы Kimal (Англия) с применением картриджей для экстракорпоральной гемоперфузии *Toraymixin PMX-20R* компании Toray Industries, Inc., Япония, или *LPS Adsorber* компании *Alteco medical AB*, Швеция. В качестве сосудистого доступа использовали трех- или двухпросветный диализный катетер *Arrow International*, США, или пунктировали артериовенозную фистулу. В качестве антикоагулянта использовали гепарин, дозу которого подбирали индивидуально.

Скорость кровотока поддерживали на уровне 80–120 мл/мин, время перфузии – 120 минут, интервал 24 часа.

Метод лечения заключался в экстракорпоральной гемоперфузии через сорбент, селективно удаляющий эндотоксин.

Одним из таких сорбентов является картридж для экстракорпоральной гемоперфузии *Toraymixin PMX-20R* компании Toray. Этот картридж представляет собой сорбент на основе полимиксина Б, который ковалентно связан с α -хлорацетоамидметилированным полистирином, иммобилизованным на полипропиленовых волокнах. Полимиксин Б известен своей способностью нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем связывания липида А, который является составной частью эндотоксинов и одинаков у всех грамотрицательных бактерий. Однако при попадании в системный кровоток полимиксин Б оказывает нефро- и нейротоксическое действие, что в значительной мере сдерживает его применение. Эти побочные действия отсутствуют при гемоперфузии через сорбент с ковалентно связанным полимиксином Б, поскольку он не поступает в системный кровоток. Лечебное действие селективной адсорбции проявляется прямо в элиминации эндотоксина из циркулирующей крови и опосредованно из интерстициального сектора.

Способностью селективно удалять циркулирующий эндотоксин обладает и сорбционная колонка *LPS Adsorber* компании *Alteco medical AB*, состоящая из 20 пористых полиэтиленовых пластин. На этих пластинах иммобилизован специальный пептид *NAE 27*, способный адсорбировать эндотоксин.

Мы сопоставили результаты лечения основной группы численностью 90 человек с ретроспективной группой сравнения, также численностью 90 человек. У всех больных основной группы мы применили селективную сорбцию эндотоксина на колонках *Toraymixin* и *LPS Adsorber*. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Септические состояния встречались как в течение первого месяца после трансплантации (они, как правило, были связаны с хирургическими или уро-

Таблица 1

Характеристика больных с инфекционными осложнениями

| Признак | Основная группа (n = 90) | Группа сравнения (n = 90) | p |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|-------|
| Средний возраст, лет | 45 (32; 60)* | 42 (30; 52)* | 0,126 |
| Пол (м/ж) | 62/28 | 53/37 | 0,163 |
| Срок после АТП, мес. | 51 (18; 68)* | 43 (17; 70)* | 0,346 |
| АРАСНЕ II, баллы | 16 (12; 21)* | 15,5 (12; 20)* | 0,49 |

Примечание. * – медиана и интерквартильный размах

Таблица 2

Причины сепсиса

| Первичное заболевание | Основная группа (n = 90) | Группа сравнения (n = 90) | Всего |
|---|--------------------------|---------------------------|-------|
| Пневмония | 38 | 42 | 80 |
| Острый пиелонефрит ПАТ | 37 | 36 | 73 |
| Заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства | 8 | 6 | 14 |
| Инфекции п/о раны и ложа ПАТ | 7 | 6 | 13 |
| Итого | 90 | 90 | 180 |
| Стандартная трехкомпонентная иммуносупрессия: ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил, преднизолон | | | |

логическими осложнениями), так и в отдаленном сроке послеоперационного периода – до 8 лет после операции.

Причины сепсиса представлены в табл. 2. У большинства больных была диагностирована бактериальная или смешанная пневмония, как правило двусторонняя. Несколько реже встречался острый пиелонефрит трансплантата, в ряде случаев – с формированием апостем. Значительно реже у пациентов причиной сепсиса были неспецифические хирургические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также послеоперационной раны и ложа трансплантата. У больных обеих групп была подтвержденная грамотрицательная или смешанная бактериальная инфекция, причем характер флоры имел тесную связь с локализацией первичного очага. Самыми часто встречаемыми бактериями были грамотрицательные энтеробактерии: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* Грамположительные кокки – энтерококки и стафилококки – обнаружены примерно в четверти посевов и находились в различных ассоциациях с грамотрицательными бактериями. Недифференцированные неферментирующие грамотрицательные бактерии – *Acinetobacter* и синегнойная палочка – обнаружены в 15% посевов.

У всех больных применялся стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии.

Следует отметить, что вследствие большого стажа применения антибиотиков у больных на дотрансплантационном этапе, а также частого назначения антибиотиков группы резерва у больных на фоне комплексной иммуносупрессии обнаруженная флора имела высокую степень резистентности к приме-

няемым антибиотикам, что значительно осложняло лечение сепсиса.

Для оценки различия в динамике клинических и биохимических показателей мы применили дисперсионный анализ с повторными измерениями. При анализе различий качественных признаков (в том числе при анализе различий в летальности) использовались критерий χ^2 , точный критерий Фишера, а также определяли отношение рисков. Для анализа выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивалась с помощью критериев Log rank и Breslow.

Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Статистические расчеты проводились в программе SPSS v. 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У большинства пациентов клиническая манифестация сепсиса наступила вне стационара, и больные поступали не на первый день болезни. Как правило, у пациентов обеих групп был значительно снижен диурез (рис. 1). Различия между группами не достигли необходимого уровня статистической значимости – $p = 0,092$.

Азотовыделительная функция трансплантата пострадала в большей степени, чем водовыделительная (рис. 2). При этом различия между группами были статистически значимы – $p < 0,001$.

Мы также оценили динамику скорости клубочковой фильтрации (рис. 3). Так, у больных обеих

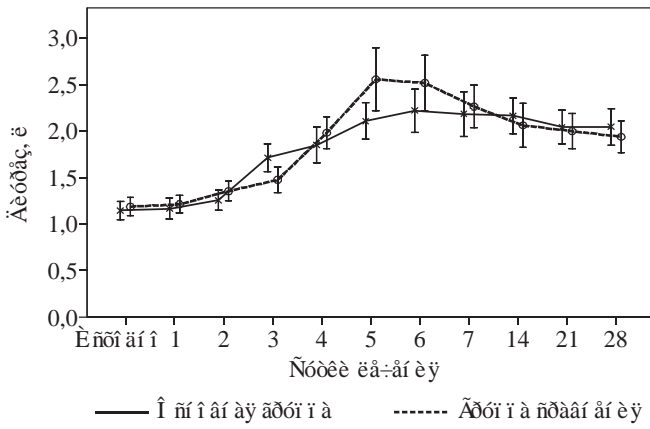


Рис. 1. Динамика диуреза в ходе лечения

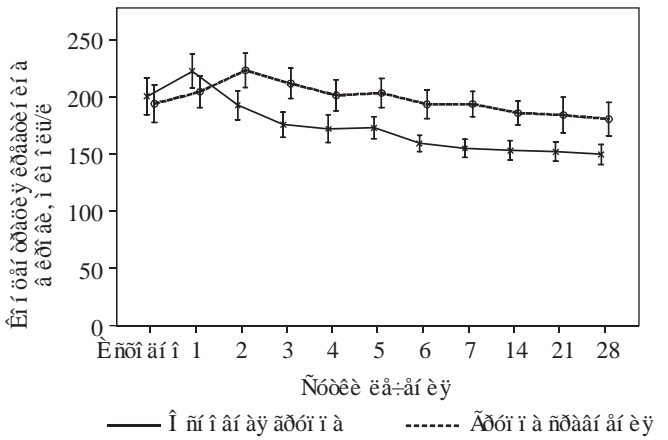


Рис. 2. Динамика концентрации креатинина в ходе лечения

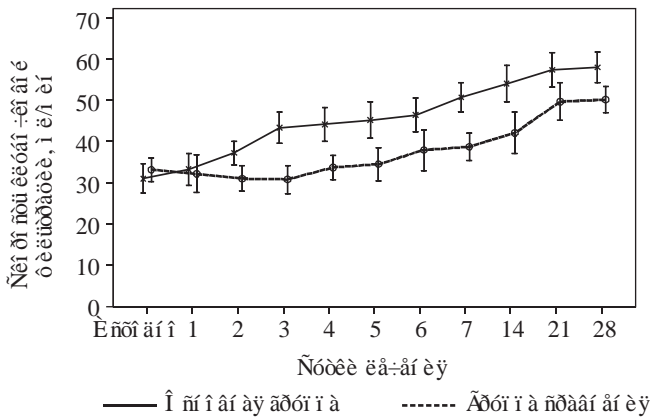


Рис. 3. Динамика концентрации скорости клубочковой фильтрации

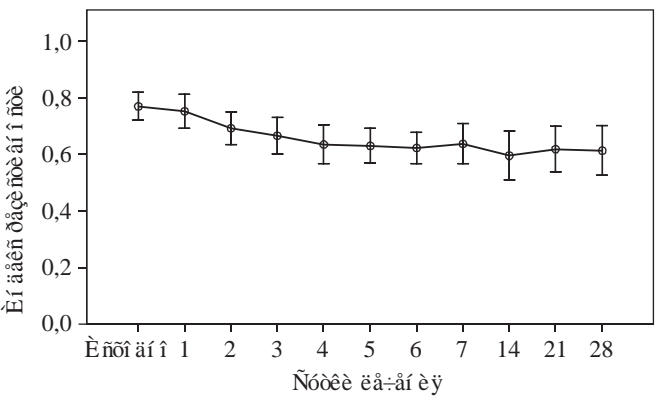


Рис. 4. Динамика индекса резистивности

групп отмечено выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации, причем исходных значимых различий не отмечено. При этом в целом различия в динамике между группами были статистически высоко значимы – $p < 0,001$.

Известно, что при развитии выраженного инфекционного процесса происходит нарушение внутриорганной гемодинамики. Это находит отражение в высоком индексе резистивности на исходном этапе лечения (рис. 4). Общая динамика индекса резистивности была статистически значима: $p = 0,002$. К сожалению, у большинства больных группы сравнения доплеровское исследование трансплантата проводилось несистемно, что не позволяет грамотно оценить различия в экоструктуре и микроциркуляции трансплантата с группой сравнения.

Анализируя эффективность применения сорбции эндотоксина¹, нельзя не сказать о влиянии этой процедуры на летальность (рис. 5). Различия в летальности не достигли необходимого уровня статистической значимости – $p = 0,056$. Выживаемость в группах различалась с пятых суток лечения, причем различия эти были статистически значимы.

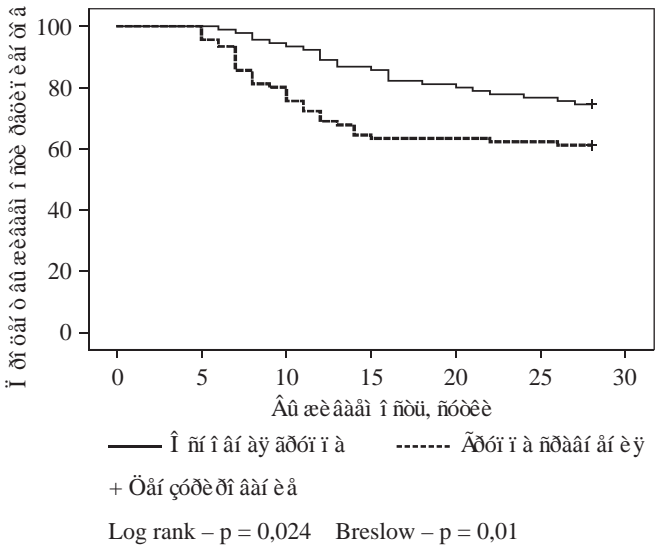


Рис. 5. Влияние сорбции эндотоксина на летальность

| Группа | Выжило | Умерло | Всего |
|-----------|--------|--------|-------|
| Основная | 67 | 23 | 90 |
| Сравнения | 55 | 35 | 90 |
| Итого | 122 | 58 | 180 |

χ^2 test $p = 0,056; 1,212 (0,0993; 1,495)^1$

¹ Отношение рисков и 95% доверительный интервал

Мы можем заключить, что сорбция эндотоксина способствует более скорой нормализации функции почки.

ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у большинства больных был снижен диурез. На фоне проводимой терапии отмечено повышение суточного диуреза, главным образом, как мы полагаем, в результате адекватной инфузионной терапии. При этом динамика диуреза у больных основной группы была несколько более физиологична. У ряда больных группы сравнения отмечены эпизоды полиурии, потребовавшие введения дополнительных объемов жидкости.

У подавляющего большинства больных отмечен выраженный рост концентрации креатинина. На фоне проводимой терапии у больных обеих групп отмечено его постепенное снижение. При этом у больных основной группы отмечена более выраженная тенденция к нормализации азотемии после первых-вторых суток лечения, когда проводились сеансы сорбции эндотоксина. Таким образом, в основной группе снижение концентрации креатинина было более резким и выраженным и значимо отличалось от больных группы сравнения, у которых сорбция эндотоксина не проводилась.

Одним из самых доступных и наглядных способов оценки функциональной состоятельности почечного трансплантата является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Как правило, реципиенты почечного трансплантата имеют скорость клубочковой фильтрации значительно ниже здоровых людей. На фоне сепсиса происходит еще большее снижение СКФ. Так, с первых суток лечения динамика СКФ в обеих группах была разнонаправленной: в основной группе отмечен рост скорости клубочковой фильтрации, а в группе сравнения продолжилось ее снижение вплоть до третьих суток. При этом со вторых суток лечения различия между группами стали статистически значимыми, и значимость различий сохранялась во время всего оставшегося анализируемого периода лечения.

Нарушение функционирования трансплантированной почки во многом обусловлено нарушением органной микроциркуляции: выраженной вазоконстрикции междольковых артерий с последующей редукцией корково-мозгового кровотока, что приводит к ишемическому повреждению канальцевого эпителия. У большинства больных основной группы выявлено снижение как систолического, так и диастолического кровотоков, а также неравномерность микроциркуляции в органе. В течение первых трех-четырех дней лечения происходило выраженное и статистически значимое снижение индексов резистивности. В остальном периоде

индекс резистивности значимо не менялся, однако имел тенденцию к дальнейшему снижению. Тем не менее дисперсионный анализ с повторными измерениями показал, что общая динамика была статистически значима.

Важнейшими показателями эффективности лечения являются летальность и выживаемость. В сравниваемых группах различия в летальности не достигли необходимого уровня статистической значимости, что, вероятно, можно объяснить недостаточной мощностью исследования вследствие малой выборки. Однако при анализе выживаемости, то есть с учетом фактора времени, различия между группами были статистически значимы. С пятых суток наблюдается лучшая выживаемость пациентов в основной группе, и это значимое различие сохранялось в течение всего оставшегося анализируемого периода. Несмотря на статистическую спорность полученных результатов, мы склонны рассматривать выявленные различия как клинически значимые.

При этом в отличие от общей популяции больных с сепсисом у реципиентов почечного трансплантата снижение летальности при применении сорбции эндотоксина происходит лишь в том случае, когда она была применена до развития полиорганной недостаточности. Все больные обеих групп, у которых развилась полиорганная недостаточность, умерли. То есть селективная сорбция не уменьшила летальность в случае развития полиорганной недостаточности. Однако в основной группе отмечено статистически значимо меньшее количество больных, у которых отмечалось прогрессирование сепсиса с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности (χ^2 test $p = 0,047$), при том что исходные различия в тяжести состояния больных отсутствовали. Таким образом, селективная сорбция эндотоксина за счет непосредственного удаления основного начального фактора патогенеза грамотрицательного сепсиса препятствует прогрессированию системной воспалительной реакции с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности. Селективная сорбция снижает риск развития полиорганной недостаточности практически в два раза – отношение рисков 0,522 (0,315; 0,864 ДИ).

ВЫВОДЫ

Как мы установили, развитие системной воспалительной реакции, инициированной бактериальной инфекцией, негативно сказывается на функции трансплантата. Это отражается в снижении диуреза, скорости клубочковой фильтрации, росте концентрации креатинина, нарушении микроциркуляции. При этом раннее применение сорбции эндо-

токсина способно значительно улучшить функцию трансплантата. Также сорбция эндотоксина повышает выживаемость больных, главным образом, как мы полагаем, за счет предотвращения прогрессирования системной воспалительной реакции с последующим формированием полиорганной недостаточности. Однако в случае развернутой картины полиорганной недостаточности наблюдается абсолютная летальность. Тем не менее сорбция эндотоксина является патогенетически обоснованной и эффективной процедурой, которая может значительно улучшить результаты трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 87–91.
2. *Яковлев М.Ю.* Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. 2003. № 4. С. 154–164.
3. *Яковлев М.Ю.* Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюлл. ВНИЦ РАМН. 2005. № 1. С. 15–18.
4. *Яковлев М.Ю.* Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // Труды РОП. 2006. Т. 1. С. 437–440.
5. *Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N. et al.* PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. // *Contrib Nephrol.* 2010. № 167. P. 83–90.
6. *Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C.* Brucella spp noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system // *Microb Cell Fact.* 2006. Vol. 5. P. 13.
7. *Cavaillon J.M.* Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis // *Lancet Infect Dis.* 2011. Vol. 11. № 6. P. 426–427.
8. *Cruz D.N., Bellomo R., Ronco C.* Clinical effects of polymyxin B-immobilized fiber column in septic patients // *Contrib Nephrol.* 2007. № 156. P. 444–451.
9. *Cruz D.N., Perazella M.A., Bellomo R. et al.* Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review // *Crit Care.* 2007. Vol. 11. № 2. R47.
10. *Linares L., Cofán F., Cervera C. et al.* Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients // *Transplant Proc.* 2007. Vol. 39. № 7. P. 2225–2227.
11. *Martin E.L., Cruz D.N., Monti G. et al.* Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. // *Contrib Nephrol.* 2010. № 167. P. 119–125.
12. *Sato K., Maekawa H., Sakurada M. et al.* Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe // *Surg Today.* 2011. Vol. 41. № 6. P. 754–760.

АНГИОГЕННЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П., Жеребцов Ф.К.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздравсоцразвития РФ, г. Санкт-Петербург

Клетки крови, имеющие отношение к процессу формирования сосудов, исследованы методом проточной цитометрии у реципиентов трансплантата трупной печени. Обнаружены признаки «турбулентного» статуса продукции этих клеток в костном мозге и классифицированы как свидетельства ее истощения. Флуктуации запаса предшественников эндотелиальных клеток и ангиогенных лимфоцитов обсуждены как существенный фактор, влияющий на течение посттрансплантационного периода. Требуется дальнейшие исследования вариабельности индивидуального гемопоэтического статуса пациентов для совершенствования стратегии терапии в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ангиогенез, клетки-предшественники, кровь, кинетика, трансплантация печени.

ANGIOGENIC BLOOD CELLS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Shutko A.N., Gerasimova O.A., Ekimova L.P., Zherebtsov F.K.

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Blood cells involved in neovascularisation were studied with flow-cytometry in the cadaver liver transplant recipients. The signs of «turbulent» state of bone marrow reproductive activity were found and assessed as features of its progressive exhaustion. The oscillations of regenerative capacity of angiogenic progenitor cells and angiogenic lymphocytes are discussed and considered to be the essential limiting factor influencing liver transplantation results. Further study of temporal variability of personal state of hematopoiesis is required for the improvement of posttransplant therapy.

Key words: angiogenesis, progenitor cell, blood, kinetics, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Проведенный ранее анализ взаимоотношений трансплантированной трупной печени и клеток крови, обычно относимых к основным элементам отторжения, выявил признаки повышенной активности морфогенетического типа по отношению к васкулярным структурам трансплантата. Было отмечено, что случаи смерти реципиентов совпадали с недостатком циркулирующих моноклеаров, относящихся к предшественникам и недифференцированным клеткам лимфоидного типа, в результате сформулирована концепция их участия в поддержании жизнеспособности различных тканей [1]. Обнаружение ангиогенных свойств не только стволовых гемопоэтических клеток с маркерами CD34 и CD133 [6], но и лимфоцитов CD3,31 [10] внесло не-

определенность в понимании механизма отторжения, отражая соотношение в нем элементов прямого уничтожения чужеродных клеток и способности организма реципиента к пластическому обеспечению чужеродной ткани. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что единой базой как предполагаемых иммунных реакций, так и морфогенетического обеспечения всех тканей в организме хозяина является система воспроизводства стволовых клеток костного мозга [2]. Феномен преждевременного истощения их продукции получил название «турбулентного» гемопоэза. Для него типичны периодические колебания концентрации в крови не только прогениторных клеток, но и популяций, находящихся на разных уровнях зрелости [9]. Мы сообщали о признаках «турбулентности» кроветворения у боль-

Статья поступила в редакцию 26.09.12 г.

Контакты: Герасимова Ольга Анатольевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник группы трансплантаций и сосудистой хирургии РНЦРХТ

Тел. 8 (812) 596 90 96, e-mail: ren321@mail.ru

ных распространенным раком, начиная с 2003 г. [5]. Позднее наличие «турбулентности» было обнаружено нами и в раннем периоде, в сроки 10–28 дней, у больных после трансплантации печени. При этом менее благоприятное течение наблюдалось у лиц с менее устойчивыми показателями процентного содержания CD34+-клеток в периферической крови. Одновременно было отмечено и ослабление продукции клеток с различной степенью экспрессии маркера CD31, относимого к категории индикаторов ангиогенных лимфоцитов [4]. Позднее, независимо от полученных авторами данных, появилась концепция, отводящая ангиогенезу роль основного механизма регенерации печеночной ткани [12]. Таким образом, можно признать, что обеспечение сосудистого русла трансплантата является процессом динамически непостоянным, в него вовлечены не только стволовые элементы, но и зрелые лимфоциты крови с меняющимися во времени концентрациями. В этих условиях имеющихся знаний для обоснованного практического использования их в трансплантационной гепатологии пока явно недостаточно.

Целью данного исследования стала оценка кинетических связей в системе ангиогенных клеток крови у реципиентов после трансплантации трупной печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 25 больных с трансплантированной трупной печенью и 14 больных из листа ожидания ФГУ «РНЦРХТ». Мониторировали субпопуляционный состав клеток крови со средней частотой 2 раза в неделю.

Определяли клеточные маркеры мононуклеаров крови CD3, CD31, CD34, CD45, CD133 прямым иммунофлуоресцентным методом с антителами Dako, BD. Фракцию мононуклеаров для всех исследований выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на градиенте фиколл-верографин. Измерения производили на проточном цитофлюориметре FACSscan, Becton Dickinson, суммируя показатели трех зон в координатах прямого и бокового рассеивания, а именно лимфоцитов, моноцитов и расположенной над моноцитарной зоны с высоким боковым рассеиванием. Число клеток, имеющих тот или иной маркер (CD) или их сочетание, относили к общему количеству мононуклеаров, концентрацию мононуклеаров (Mn) выражали в $10^6/\text{мл}^3$. Эффективность трансформации прогениторных клеток в общий пул мононуклеаров оценивали с помощью расчетного коэффициента $R = \text{Mn}:\text{CD 34}$.

Статистическую обработку данных проводили, используя t-критерий Стьюдента для оценки вероятности различий (p) между средними величинами $M \pm m$. Для формального описания и статисти-

ческих оценок кинетических зависимостей использовали аппроксимации различными монотонными или периодическими функциями в программах Microsoft Excel и Vernier с вычислением коэффициентов корреляции R и их ошибок m_R .

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 показаны индивидуальные изменения коэффициента преобразования прогениторных CD34+-клеток в мононуклеары крови (Mn) у 25 реципиентов после трансплантации печени в течение 1,5–2 месяцев после трансплантации. На примере больной М. после первой трансплантации (белые значки) величины R исходно располагаются ниже усредненной линии, построенной для всей группы (косая прямая и уравнение для нее на рис. 1). В течение полугода показатель временно смещался в зону выше средней линии, но затем повторно занял зону под ней вплоть до функциональной несостоятельности первого трансплантата (белый квадрат). После повторной трансплантации (крупные черные значки) все значения, включая стартовое (черный ромб), находятся ниже средней линии в течение 2,1 года вплоть до момента смерти, наступившей через неделю после третьей пересадки (черный квадрат). Соседний черный квадрат (слева) показывает расположение R за две недели до смерти другой больной, А. Таким образом, уменьшение трансформации клеток в мононуклеары представляется негативным признаком при любых соотношениях флюктуирующих значений Mn и CD34. Показательно, что наклон обсуждаемой зависимости имеет также прогностическое значение, поскольку слегка увеличивается в отдаленном периоде после трансплантации. Так, в среднем через $2,65 \pm 0,85$ года уравнение на рис. 1 изменяется в $R = 0,027 (\text{CD34})^{-0,956}$ ($R = 0,81 \pm 0,31$; $p = 0,02$). Это может указывать на ухудшение состояния реципиента, так как у больных из листа ожидания в терминальной стадии цирроза печени угол наклона аппроксимирующей линии максимален ($R = 0,04 (\text{CD34})^{-1,41}$, ($R = 0,81 \pm 0,31$; $p = 0,02$), а он определяется величиной показателя степени уравнения.

Снижение R может происходить как при увеличении CD34-клеток, так и при уменьшении числа мононуклеаров. Исходя из предполагаемой роли неоангиогенеза в поддержании жизнеспособности трансплантированной печени [1, 12], важнейшим показателем, влияющим на величину отношения R, являются клетки с маркером CD133, входящие в состав знаменателя. Сумма клеток CD34+ в общем случае прямо зависит от количества CD133+-клеток (аппроксимация на рис. 2), хотя в пределах цикла динамические максимумы их концентраций не совпадают (рис. 3).

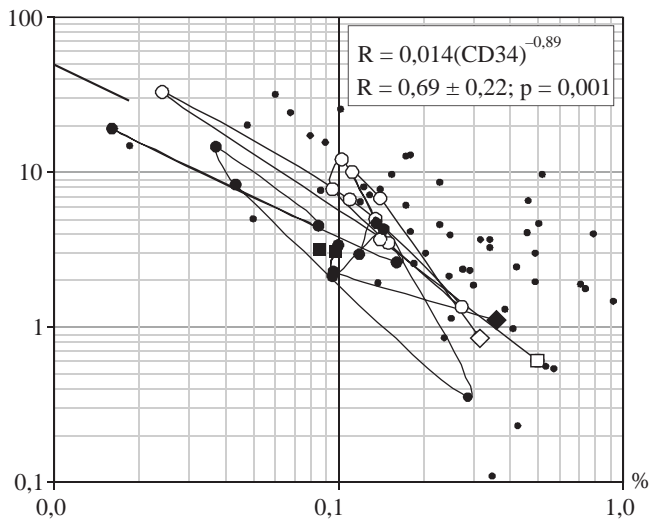


Рис. 1. Изменения эффективности образования мононуклеаров из прогениторных клеток в крови больных после трансплантации трупной печени (ось абсцисс: концентрация CD34+-прогениторных клеток крови, ось ординат: коэффициент трансформации прогениторных клеток в мононуклеары крови R, относительные единицы)

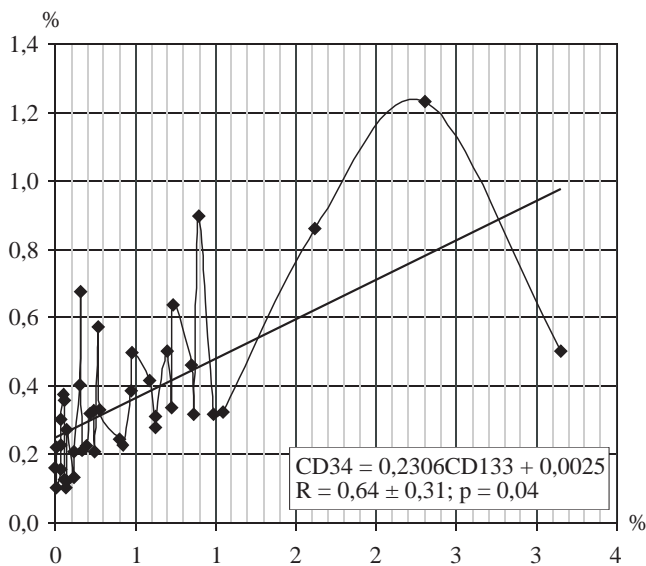


Рис. 3. Количественная связь между общими пулами CD133+-клеток и CD34+-клеток крови больных после трансплантации трупной печени (ось абсцисс: CD34+ прогениторные клетки, ось ординат: CD133+ прогениторные клетки)

Другая важная составляющая величины R представлена CD3+, 31+-лимфоцитами (числитель). На рис. 4 показаны количественные связи между четырьмя основными ангиогенными субпопуляциями крови реципиентов в раннем периоде после трансплантации трупной печени. Из рисунка следует, что в условиях «турбулентного» кроветворения циклические изменения концентраций в системе клеток «CD133+, 34- / CD133+, 34+ и CD3+, 31+» происходят однонаправленно. Обратная направленность установлена в системе CD133-, 34+ и CD3+, 31+.

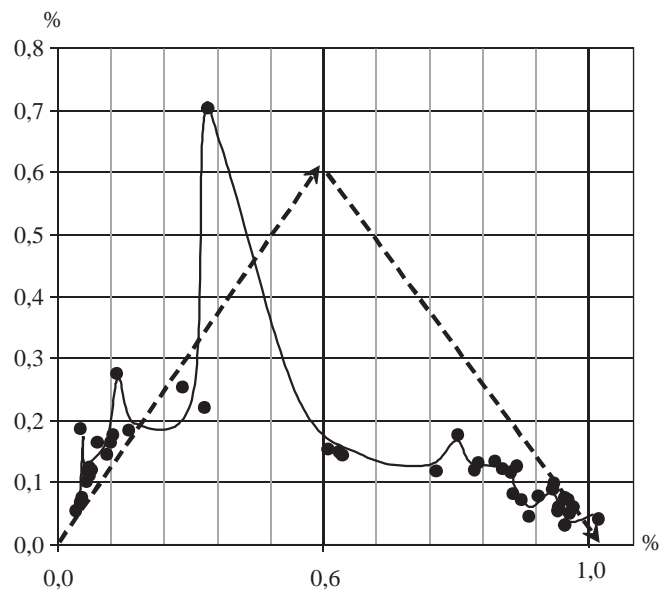


Рис. 2. Смещение максимальных концентраций прогениторных клеток в цикле «подъем / спад» по данным измерений у больных из листа ожидания трансплантации печени (ось абсцисс: CD133+ прогениторные клетки, ось ординат: CD34+ прогениторные клетки; стрелки пунктирных линий указывают зоны увеличения и снижения по оси абсцисс)

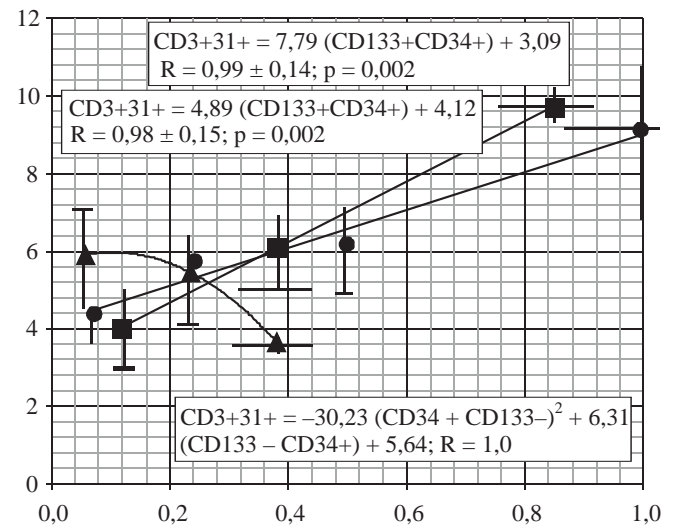


Рис. 4. Количественные связи между общими пулами ангиогенных лимфоцитов CD3+31+ и трех субпопуляций прогениторных клеток у реципиентов трупной печени в срок до 2 мес. после трансплантации (ось абсцисс: концентрация прогениторных клеток CD133+, 34- (квадраты), CD133+34+ (кружки), CD3+31+ (треугольники), %; ось ординат: концентрация CD3+31+ клеток, %)

ОБСУЖДЕНИЕ

Стойкое снижение величины R до значений, меньших среднестатистического предела, типичного для изучаемой группы больных, означает ослабление способности прогениторных клеток производить более дифференцированные формы, в том числе и с маркерами CD3,31. Они классифициру-

ются как ангиогенные Т-клетки, способствующие пролиферации эндотелиальных предшественников [10]. Собственно циркулирующие предшественники эндотелия (CD133+, 34+) являются лишь частью общего пула CD133+-клеток, в котором отдельно представлена группа наименее дифференцированных CD133+, 34-, рассматриваемых как примитивные плюрипотентные клетки, наиболее перспективные в области регенеративной медицины [11]. Более дифференцированные прогениторные клетки, способные формировать колонии различного типа, сохраняют маркер CD34, но утрачивают CD133. Существенное истощение всей системы названных предшественников, и особенно циркулирующих эндотелиальных предшественников CD133+, 34+, сопряжено со старением организма [13], что закономерно отражается и на результатах выживаемости трансплантатов печени [8]. Обнаруженные признаки «турбулентного» воспроизводства клеток у больных из листа ожидания трансплантации печени, равно как и после нее (рис. 1–3) требуют рассмотрения в свете существующей концепции, что при небольших уровнях повреждения печеночной ткани ее восстановление происходит за счет внутренних ресурсов органа (овальные клетки), и только при тяжелых дисфункциях включается механизм пластического поддержания и восстановления печеночной ткани клетками, мигрирующими из костного мозга [7]. В то же время истощение репродуктивных потенциалов костного мозга на этапе до трансплантации может в существенной мере снижать возможности такого механизма поддержки функции трансплантата. Исходя из этого знание текущего состояния процесса (рис. 1, 4), а именно фазы снижения или повышения содержания пула ангиогенных клеток в крови у конкретного больного представляется важным. Проведенное ранее изучение циклических изменений крови у тяжелых онкологических больных показало, что в фазу подъема уровня стволовых клеток в крови краткосрочный риск смертности снижается, а в фазу снижения – повышается [3]. Пример флуктуаций системы воспроизводства клеток у конкретной больной М., приведенный на рис. 1, иллюстрирует прогрессирование неустойчивости этой системы на протяжении более двух лет вплоть до летального исхода. Смены фаз продукции стволовых клеток костного мозга у онкологических больных в последние полгода жизни происходят ежемесячно [14]. Согласно данным настоящего исследования, весьма вероятны такие колебания и у больных с дисфункцией трансплантата печени. Логично предположить, что текущие индивидуальные возможности кроветворения реципиента могут определять и индивидуальный подход к иммуноподавляющему лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гранов А.М., Шутко А.Н. Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости. СПб.: Гиппократ, 2002. 221 с.
2. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. (редакторы). Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. М.: Лавр, 2009. 307 с.
3. Шутко А.Н. Гемопоэтический ресурс и продолжительность жизни при старении, раке и хроническом облучении // Тезисы докладов VI Петербургской встречи лауреатов Нобелевской премии «Физиология и медицина XXI века». 19–23 сентября 2011 г. С. 10–12.
4. Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П. и др. Стволовые гемопоэтические клетки крови в раннем периоде трансплантации печени // Медицинский академический журнал. 2010. № 10 (1). С. 104–111.
5. Шутко А.Н., Екимова Л.П., Юркова Л.Е. и др. Устойчивый периодизм кооперативных изменений субпопуляционного состава лимфоцитов крови при развитии злокачественного процесса у человека // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5 (3–4). С. 370–371.
6. Asahara T., Masuda H., Takahashi et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularisation // Circ. Res. 1999. Vol. 85 (2). P. 221–238.
7. Eckersley-Maslin M.A., Warner F.J., Grzelak C.A. et al. Bone marrow stem cells and the liver: are they relevant? // Gastroenterology and Hepatology. 2009. Vol. 24 (4). P. 1608–1616.
8. Ekka-Zohar A., Zitser-Gurevich Y., Mandel M. et al. Graft survival and its determinants: a 3 year national experience with liver transplantation in Israel // IMAJ. 2006. Vol. 8 (6). P. 400–405.
9. Fliedner Th.M., Graessle D.M. Hematopoietic cell renewal system: mechanism of coping and failing after chronic exposure to ionizing radiation // Radiat. Environ. Biophys. 2008. Vol. 47 (1). P. 63–69.
10. Jin Hur, Yang H.-M., Yoon Ch.H. et al. Identification of a novel role of T-cells in postnatal vasculogenesis // Circulation. 2007. Vol. 116 (5). P. 1671–1682.
11. Liras A. Future research and therapeutic applications of human stem cells: general, regulatory and bioethical aspects // Journal of Translational Medicine. 2010. Vol. 8 (1). P. 131–115.
12. Riehle K.J., Dan Y.Y., Campbell J.S., Fausto N.J. New concepts in liver transplantation // Gastroenterology and Hepatology. 2011. Vol. 26 (Suppl. 1). P. 203–212.
13. Scheubel R.J., Zom H., Zuberet R.-E. et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting // J. American College of Cardiology. 2003. Vol. 42 (12). P. 2081–1093.
14. Shoutko A.N., Ekimova L.P., Sokurenko V.P. et al. Alternative changes of lymphocytopoiesis of cancer patients are retained during radiation therapy // Book of Abstracts of 14 International Congress of Radiation Research, Warszawa, Poland. 2011. 28.08–01.09. P. 163.

ГОМОЦИСТЕИН ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Шевченко О.П.¹, Долгов В.В.², Гичкун О.Е.^{1,2}, Кунцевич Н.В.¹,
Цирульникова О.М.¹, Готье С.В.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

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

Исследован уровень гомоцистеина у 99 детей раннего возраста (3–50 мес.) с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. У 27% детей с циррозом печени выявлена умеренная или средняя гипергомоцистеинемия. Уровень гомоцистеина коррелировал с концентрацией растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L). Исходно высокий ($\geq 5,1$ мкмоль/л) уровень гомоцистеина является одним из неблагоприятных факторов, влияющих на функцию трансплантата печени в раннем посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: гомоцистеин, трансплантация печени.

HOMOCYSTEINE AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Shevchenko O.P.¹, Dolgov V.V.², Gichkun O.E.^{1,2}, Kuncevic N.V.¹,
Tsirulnikova O.M.¹, Gautier S.V.¹

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The research plasma levels of homocysteine (Hcy) in 99 children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system was performed before liver transplantation. 27% of patients had hyperhomocysteinemia. There was correlation between Hcy levels and sCD40L. High (≥ 5.1 $\mu\text{mol/L}$) pretransplant concentration of Hcy is one of the negative factors that affect function of the liver graft in the early post-transplant period.

Key words: homocysteine, pediatric liver transplantation.

После трансплантации печени у реципиентов часто выявляется гипергомоцистеинемия – повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови [4, 8]. С развитием гипергомоцистеинемии связывают увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у реципиентов печени, а также у больных с циррозом печени [6].

Печень является центральным органом, регулирующим обмен гомоцистеина и его основного источника метионина [1], поэтому снижение функции

печени может сопровождаться нарушением метаболизма гомоцистеина и повышением его уровня в плазме крови (то есть развитием гипергомоцистеинемии). У пациентов с циррозом печени различной этиологии выраженность гипергомоцистеинемии связана с тяжестью печеночной недостаточности [10]. Одним из возможных механизмов развития гипергомоцистеинемии у больных с циррозом печени является нарушение процессов реметилирования и транссульфирования гомоцистеина в ткани

Статья поступила в редакцию 25.10.12 г.

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

печени вследствие снижения активности ферментов, участвующих в обмене метионина и гомоцистеина [8].

Точные механизмы развития гипергомоцистеинемии у реципиентов печени неизвестны, но на уровень гомоцистеина оказывает влияние ряд факторов: прием иммуносупрессивных препаратов, снижение функции почек, образ жизни (курение), ожирение, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия), дефицит витаминов (фолиевой кислоты, витамина В₆, В₁₂) и другие [4, 5]. Негативное влияние гипергомоцистеинемии на трансплантат может быть связано с развитием оксидативного стресса, окислительным повреждением белков, жиров, углеводов и ДНК, активацией процессов апоптоза гепатоцитов, приводящих в конечном итоге к фиброзированию ткани трансплантата [7].

Целью настоящей работы явилось изучение содержания гомоцистеина у детей раннего возраста с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы и при трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 99 детей с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, из них 54 девочки и 45 мальчиков, в возрасте от 3 до 50 (12 ± 10) месяцев. Основными заболеваниями, которые привели к развитию терминальной стадии цирроза печени, являлись: атрезия желчевыводящих путей – у 53 пациентов, болезнь Байлера – у 12, синдром Алажилля – у 7, синдром Кароли – у 5, билиарная гипоплазия – у 7 пациентов и у 15 – другие заболевания, среди которых дефицит α1-антитрипсина, синдром Криглера–Найяра I типа, синдром Бадда–Киари, тирозинемия, гликогеноз I типа (болезнь Гирке). Пациентам выполнялась ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора, двум пациентам была выполнена split-трансплантация. После трансплантации печени все реципиенты получали 2–3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус.

Плановое обследование пациентов включало клиническую оценку состояния больного, общий анализ крови, общий анализ мочи, определение клиренса креатинина, измерение концентрации общего белка, альбумина, активности ферментов аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы, содержания билирубина, общего холестерина, глюкозы, мочевины и электролитов, исследование коагулограммы – активированного частичного тром-

бопластинного времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), концентрации фибриногена, антитромбина III, измерение концентрации такролимуса (в клинико-диагностической лаборатории, зав. – к. м. н. Н.П. Шмерко), бактериологические исследования крови, мочи, отделяемого из зева (в бактериологической лаборатории, зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян). Анализ на вирусные инфекции (цитомегаловирус, ЦМВ; Эпштейна–Барр, EBV; вирусы гепатита С, HCV; гепатита В, HBV) проводили в лаборатории трансплантационной иммунологии, и. о. зав. – д. м. н. Р.Я. Войлокова. ДНК и РНК вирусов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем реципиентам печени выполняли ряд инструментальных исследований.

Обследовано также 38 взрослых родственных доноров фрагмента печени, из них 22 мужчины и 16 женщин в возрасте от 18 до 56 (37 ± 19) лет.

Концентрацию гомоцистеина определяли в плазме крови методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы Axis-Shield; чувствительность метода – 1,0 мкмоль/л, диапазон измерения – 2,0–50,0 мкмоль/л. Измерение концентрации sCD40L проводили с использованием наборов реагентов eBioscience фирмы Bender MedSystems, диапазон определяемых концентраций составил от 0,03 до 3,98 нг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и Microsoft Excel 2007. Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по t-критерию Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) и по U-критерию Манна–Уитни (непараметрические данные). Для оценки связи количественных и качественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний уровень гомоцистеина у детей с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы составил 6,71 ± 6,1 мкмоль/л (медиана – 5,1 мкмоль/л, 25-й перцентиль равен 2,27 мкмоль/л, 75-й перцентиль – 9,07 мкмоль/л). У 27% обследованных пациентов имела место умеренная либо средняя гипергомоцистеинемия, то есть уровень гомоцистеина был выше верхней границы референтных значений для детей раннего возраста (рис. 1).

У доноров печени средний уровень составил 6,34 ± 3,24 мкмоль/л, причем уровень гомоцистеина ни у одного из обследуемых не превышал верхней границы референтных значений для взрослых.

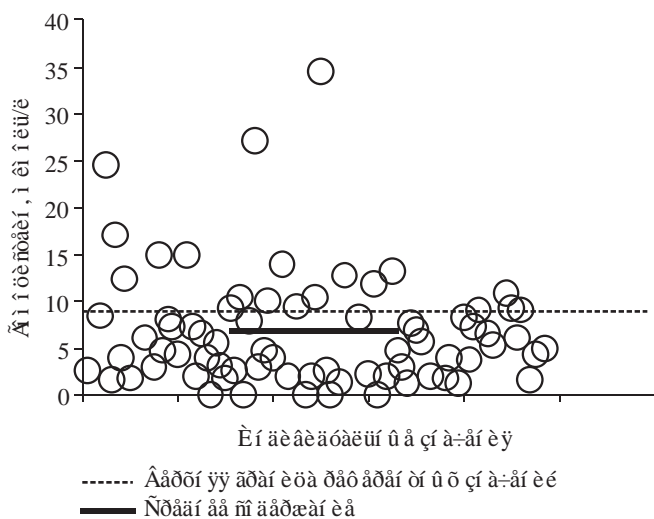


Рис. 1. Концентрация гомоцистеина в плазме крови детей с циррозом печени

Уровень гомоцистеина в плазме крови детей с циррозом печени прямо коррелировал с содержанием растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) ($r = 0,28, p = 0,01$) (рис. 2).

CD40L является компонентом сигнальной системы CD40/CD40L, играющим важную роль не только в стимуляции Т-клеток, но и в активации тромбоцитов [6, 12]. Ранее было показано, что экспрессия CD40L увеличивается при хроническом дуктопеченочном отторжении печени [9], а исходно высокий уровень sCD40L является одним из неблагоприятных факторов, влияющих на функцию трансплантата печени в раннем посттрансплантационном периоде у детей с циррозом печени [3].

У пациентов с низким содержанием гомоцистеина (ниже медианы распределения, $<5,1$ мкмоль/л) уровень sCD40L составил $2,8 \pm 2,0$ нг/мл; у пациентов с содержанием гомоцистеина, превышающим медиану распределения этого показателя ($\geq 5,1$ мкмоль/л), средняя концентрация sCD40L составила $3,45 \pm 2,45$ нг/мл. Различия между концентрацией sCD40L у пациентов с исходно низким и исходно высоким содержанием гомоцистеина в крови не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,2$).

На рис. 3 представлен сравнительный анализ исходного, определяемого на этапе дотрансплантационного обследования, уровня гомоцистеина у реципиентов печени с удовлетворительной в течение всего раннего посттрансплантационного периода (до 90 дней после трансплантации) функцией трансплантата и пациентов с нарушением функции трансплантата, возникшим на фоне преходящих осложнений, таких как инфекции, тромбозы, развитие острого отторжения, и диагностированным на основании клинических и лабораторных данных (повышение уровня билирубина и актив-

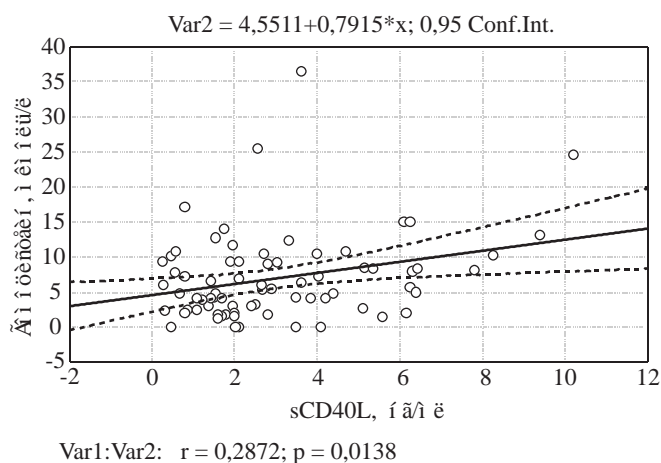


Рис. 2. Зависимость между уровнем sCD40L и концентрацией гомоцистеина в плазме крови детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы

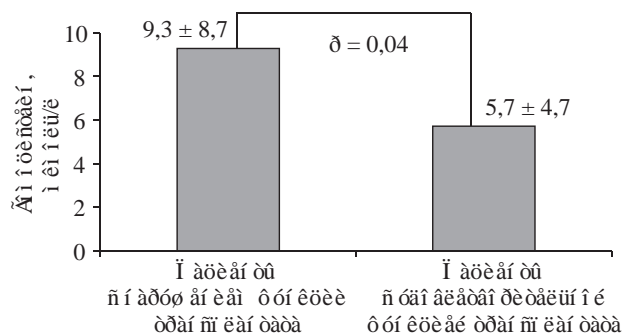


Рис. 3. Уровень гомоцистеина в плазме крови пациентов с различной функцией трансплантата

ности ферментов холестаза и цитолиза). Средний уровень гомоцистеина у пациентов с нормальной функцией трансплантата в течение всего раннего посттрансплантационного периода (75 реципиентов) был достоверно ниже, чем у пациентов, у которых возникали осложнения, сопровождающиеся нарушением функции трансплантата (24 пациента, $p = 0,04$).

У пациентов с исходно низкими (ниже медианы распределения) уровнями sCD40L ($<2,6$ нг/мл), и гомоцистеина реже (26% от общего числа осложнений) развивались осложнения в посттрансплантационном периоде, сопровождающиеся нарушением функции трансплантата, чем у пациентов с исходно высокими (выше медианы распределения) уровнями обоих маркеров (45% от общего числа осложнений).

На возможность функциональной связи гомоцистеина и сигнальной системы CD40/CD40L указывают результаты исследований Prontera С. и соавт. У пациентов с гипергомоцистеинемией выше уровень sCD40L; обнаружена положительная корреля-

ция между логарифмами концентраций sCD40L и гомоцистеина. В исследованиях на культуре эндотелиальных клеток вен пупочного канатика человека (HUVEC) показано, что повышение уровня гомоцистеина сопровождается увеличением количества клеток, экспрессирующих CD40L, и повышением синтеза молекул адгезии (VCAM-1). Предполагают, что активация сигнальной системы CD40/CD40L является потенциальным патогенетическим механизмом связи гипергомоцистеинемии и повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11].

По результатам настоящей работы можно сделать следующее заключение. У части (27%) детей раннего возраста с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы наблюдается умеренная либо средняя гипергомоцистеинемия. Исходно высокий уровень гомоцистеина является одним из неблагоприятных факторов, влияющих на функцию трансплантата печени в раннем посттрансплантационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 11. С. 25–32.
2. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение растворимого лиганда CD40 у реципиентов сердца // Вестник транспл. и искусств. органов. 2009. № 1. С. 40–45.
3. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е. и др. Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы // Вестник транспл. и искусств. органов. 2012. № 2. С. 15–19.
4. Akoglu B., Wondra K., Caspary W.F., Faust D. Determinants of fasting total serum homocysteine levels in liver transplant recipients // Exp. Clin. Transplant. 2006. Vol. 4 (1). P. 462–466.
5. Akoglu B., Schrott M., Bolouri H. et al. The folic acid metabolite L-5-methyltetrahydrofolate effectively reduces total serum homocysteine level in orthotopic liver transplant recipients: a double-blind placebo-controlled study // Eur. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 62 (6). P. 796–801.
6. Bianchi G., Nicolino F., Passerini G. et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular risk in patients submitted to liver transplantation // Liver transplantation. 2006. Vol. 12. P. 105–111.
7. Bosy-Westphal A., Ruschmeyer M., Czech N. et al. Determinants of hyperhomocysteinemia in patients with chronic liver disease and after orthotopic liver transplantation // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 77 (5). P. 1269–1277.
8. Fernández-Miranda C., Sanz M., de la Calle A. Determinants of increased plasma homocysteine in 221 stable liver transplant patients // Clinical Chemistry. 2001. Vol. 47. P. 2037–2040.
9. Gaweco A.S., Wiesner R.H., Yong S. et al. CD40L (CD154) expression in Human liver allograft during chronic ductopenic rejection // Liver transplantation and surgery. 1999. Vol. 5. № 1. P. 1–7.
10. Look M.P., Riezler R., Reichel C. et al. Is the increase in serum cystathionine levels in patients with liver cirrhosis a consequence of impaired homocysteine transsulfuration at level of gamma-cystathionase? // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35. P. 866–872.
11. Prontera C., Martelli N., Evangelista V. et al. Homocysteine modulates the CD40/CD40L system // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49 (22). P. 2182–2190.
12. Van Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40 ligand // J. of Leukocyte biology. 2000. Vol. 67. P. 2–17.

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ДОНОРСКОГО МАТЕРИАЛА ВИРУСАМИ ГРУППЫ ГЕРПЕСА КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ СКВОЗНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКЕ

*Миронкова Е.А.¹, Макаров П.В.¹, Слепова О.С.¹, Гундорова Р.А.¹, Кугушева А.Э.²,
Демкин В.В.², Садохина Т.С.²*

¹ ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва

² Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва

В работе представлены результаты ПЦР-диагностики, направленной на обнаружение ДНК вирусов группы герпеса (ВГЧ 1,2, ВЭБ, ВГЧ 6,7) ткани донорской роговицы, взятой во время операции сквозной кератопластики (СКП). Под наблюдением находились 46 больных (глаз), перенесшие операцию сквозной кератопластики (СКП). Сроки наблюдения больных после СКП – от 14 дней до 12 месяцев.

ПЦР-исследование фрагментов донорской роговицы выявило наличие ДНК вирусов группы герпеса в 21,7%. Ретроспективный анализ показал, что при наличии ДНК вирусов группы герпеса в роговице донора риск развития послеоперационных осложнений и помутнения кератотрансплантата повышается в 2–3 раза, достигая 100 и 70% соответственно. При этом высокий риск неблагоприятных исходов сохраняется не только на фоне системной иммуносупрессивной терапии, которая обычно учитывается как предпосылка активизации хронических инфекций, но и при отсутствии таковой. Это дает основание заключить, что предоперационная подготовка донорского материала, особенно «свежих» роговиц, должна включать расширенную ПЦР-диагностику на вирусы группы герпеса и обязательную его выбраковку в случаях положительных тестов.

Ключевые слова: донорский материал для кератопластики, сквозная кератопластика.

HERPES VIRUS CONTAMINATION OF DONOR'S TISSUE AS A POTENTIAL ETIOLOGY OF CORNEAL GRAFT DISEASE AFTER PENETRATING KERATOPLASTY

*Mironkova E.A.¹, Makarov P.V.¹, Slepova O.S.¹, Gundorova R.A.¹, Kugusheva A.E.²,
Demkin V.V.², Sadokhina T.S.¹*

¹ The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow

² Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Science, Moscow

We present the study of outcomes of PCR-diagnostics directed on detection of DNA of herpes-family viruses in donor's corneal tissues taken during penetrating keratoplasty (PK). In total, there were 46 patients, who underwent PKs. They were followed up from 14 days till 12 months. PCR-research of fragments of a donor cornea revealed existence of DNA in 21.7%. The retrospective analysis showed that in the presence of herpes-virus DNA in donor's cornea is the risk factor of postoperative complications development and increases the rejection rate 2–3 times, reaching 100% – 70%. Thus the high risk of graft failures remains associated not only with the system immunosuppressive therapy which is usually considered as the precondition of activation of chronic infections, but also in the absence of that. It gives the ground to conclude that preoperative preparation of a donor material, especially «fresh» corneas, should include expanded PCR-diagnostics on herpes-viruses and its obligatory discarding in cases of positive tests.

Key words: donor's corneal tissue, penetrating keratoplasty.

Статья поступила в редакцию 4.10.12 г.

Контакты: Миронкова Елена Александровна, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии
Тел. +7-916-138-75-98, **e-mail:** medaxa@mail.ru

Получение качественного донорского материала остается одной из основных проблем кератопластики. Огромное значение имела разработанная в 1930-е годы академиком В.П. Филатовым методика консервации донорской трупной роговицы. Работы офтальмологов McCarey и Kaufman позволили создать в 1974 г. среду «МК», которая дала возможность обеспечить надежную консервацию роговицы до 96 часов. Вместе с тем в клиниках России при сквозной кератопластике (СКП) часто применяется так называемый «свежий» донорский материал (до 24 часов после смерти донора), что во многом обусловлено нехваткой высокооснащенных банков роговицы. В то же время «свежий» материал имеет неоспоримое преимущество в плане жизнеспособности клеток эпителия и эндотелия роговицы.

Существуют принятые во всем мире противопоказания для использования донорского материала (смерть донора от инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, от неизвестной причины и др.). Качество трансплантата для СКП определяется с помощью биомикроскопии и эндотелиальной микроскопии роговицы. Для предотвращения трансмиссионного заражения реципиента кровь донора проверяют на инфицированность вирусами гепатита В и С, ВИЧ, сифилисом [1, 4]. Однако сам донорский материал на маркеры каких-либо инфекций обычно не исследуется, хотя в литературе имеются сообщения о случаях инфицированности кадаверных роговиц указанными выше вирусами [5, 6], а также единичные публикации о присутствии в пересаженном трансплантате ДНК вируса простого герпеса [7, 8].

ЦЕЛЬ

Исследование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) роговиц донора и удаленной при рекератопластике ткани на вирусы группы герпеса и изучение их влияния на исход операции пересадки роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 46 больных (глаз), перенесшие операцию сквозной кератопластики (СКП) по поводу: воспалительных осложнений, включая язвы и перфорации роговицы (20), послеожоговых бельм (9), эпителиально-эндотелиальной дистрофии (8), трофических язв (6) и последствий проникающей травмы (3). На 24 глазах СКП была проведена впервые, на 22 – во второй (17 глаз) или третий (5 глаз) раз. Сроки наблюдения больных после СКП (по числу глаз): 1–2 мес. – 6 (13,1%), 3–5 мес. – 10 (21,7%), 6–12 мес. – 11 (23,9%), более 1 года – 19 (41,3%).

Для пересадки были использованы «свежие» роговицы доноров. При обязательной предоперационной биомикроскопии признаков патологии или каких-либо других дефектов в них обнаружено не было («подозрительный» донорский материал выбраковывался).

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили стандартную противовоспалительную, иммуносупрессивную терапию. У 10 из 46 человек была использована системная иммуносупрессивная терапия с помощью циклоспорина А (ЦСА-Гексал) (*per os*, начальная доза 3 мг/кг веса пациента, продолжительность до 12 месяцев, уточнение дозы каждые 3 недели по результатам клинического и иммунологического исследования) [2].

Весь донорский материал (46 образцов), а также фрагменты ткани трансплантатов, удаленных во время рекератопластики (22 образца), были исследованы с помощью ПЦР на пять вирусов группы герпеса – вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ 1 и 2), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го и 7-го типа (ВГЧ 6 и 7). Определение вирусной ДНК проводили методом гнездовой ПЦР NucleoSpin® Blood L (Macherey-Nagel, Германия). Забор фрагментов донорской роговицы производился в ходе операции, непосредственно после выкраивания трансплантата. Анализ зависимости исходов СКП от результатов ПЦР-диагностики проводился ретроспективно.

Статистическая обработка полученных данных проведена по системе «Биостат».

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПЦР-исследование фрагментов донорской роговицы выявило наличие ДНК вирусов группы герпеса в 10 из 46 образцов (21,7%) . В них обнаруживались все изучавшиеся вирусы (ВП 1,2 – 2,3% случаев; ВЭБ – 4,6%; ВГЧ 7 – 9,3%; ВГЧ 6 – 11,6%), при этом явно преобладала моноинфекция (9 из 46 проб; 19,6%) (рис. 1). Ранее при аналогичном исследова-

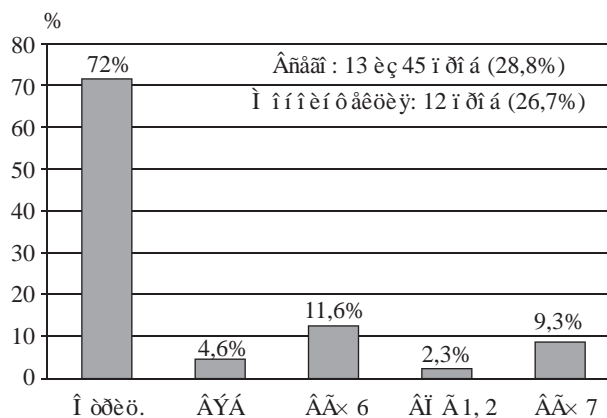


Рис. 1. Частота выявления ДНК вирусов группы герпеса во фрагментах донорских роговиц

нии роговицы у реципиентов [3] присутствие ДНК тех же вирусов мы обнаружили в 32 образцах из 81 (39,5%) и отметили, что в удаленной пораженной ткани выявлялись как моно- так и микст-инфекция, причем с сопоставимой частотой (14 и 18 образцов; 17,3 и 22,2% соответственно).

Инфицированность удаленных при проведении повторной СКП патологически измененных кератотрансплантатов составила 31,8% (7 из 22 фрагментов), что можно объяснить изначальным присутствием в них ДНК вирусов герпеса. Вместе с тем нельзя исключить и вероятность эндогенного (повторного или первичного) инфицирования пересаженной донорской роговицы, особенно в условиях обострения хронических инфекций на фоне стресса (послеожогового, послеоперационного) и/или применения иммуносупрессивной терапии, в частности ЦСА [2]. Такой «двойной» риск обсуждается и в недавно опубликованной статье немецких исследователей [7].

Ретроспективный анализ результатов СКП в зависимости от наличия ДНК вирусов группы герпеса в роговице донора показал, что при положительных результатах ПЦР осложнения возникли практически во всех случаях (7 из 7 прослеженных в динамике; 100%), а помутнения трансплантата в 5 из 7 случаев (71,4%), тогда как при отрицательных показателях ПЦР, соответственно, в 13 (38,2%) и 4 (11,8%) из 34 прослеженных в динамике случаев, т. е. достоверно реже ($p = 0,003$; $p = 0,003$). Серьезных различий между двумя сравниваемыми группами в сроках появления (от 1–2 до 5–6 месяцев) и структуре осложнений (везде преобладали эрозии роговицы) мы не выявили, но все же отметили, что в первой группе эрозии, осложненные язвами, встречались вдвое чаще (2 из 7 случаев; 28,6%), чем во второй (5 из 34 случаев; 14,7%). Надо полагать, что при пересадке ПЦР-негативных трансплантатов неблагоприятные течение и исход послеоперационного периода были обусловлены другими этиопатогенетическими (и/или клиническими) факторами, что согласуется с современными представлениями о сложном механизме развития болезни кератотрансплантата.

Анализ полученных данных в зависимости от применения ЦСА показал, что при отсутствии ДНК вирусов герпеса в роговице доноров активная иммуносупрессивная терапия сопровождалась развитием осложнений в 2 из 9 случаев (22,2%); если же препарат не использовался – в 11 из 25 (44,0%). При пересадке ПЦР-положительного донорского материала, независимо от применения (1 чел.) или неприменения (6 чел.) ЦСА, практически во всех случаях (7 из 7; 100%) наблюдалось неблагоприятное течение послеоперационного периода и в 5 из 7 случаев – помутнение трансплантата (70%). В целом эти наблю-

дения заставляют прийти к выводу о том, что пересадка донорской роговицы, инфицированной вирусом герпеса, обуславливает неудачу хирургического лечения, независимо от применения или неприменения системной иммуносупрессии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Г., 1979 г. р., диагноз: OD – поствоспалительное бельмо роговицы (рис. 2). Операция на OD – субтотальная сквозная кератопластика; донором явилась женщина 39 лет, причина смерти – автотравма. ПЦР-исследование выявило наличие ДНК ВГЧ-6 в донорской роговице (ретроспективно). В послеоперационном периоде (4 месяца) развилась обширная эрозия трансплантата, выраженный отек лоскута (рис. 3). Рекератопластика проведена через 6 месяцев после первой СКП (рис. 4). При ПЦР-исследовании иссеченного фрагмента роговицы реципиента выявлено наличие ДНК ВГЧ-6.

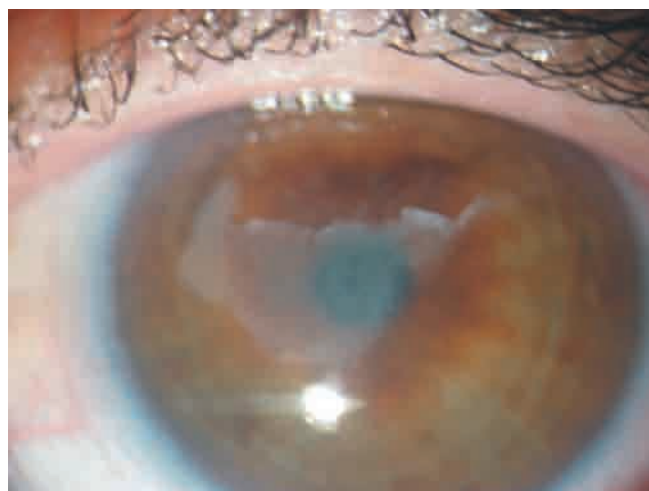


Рис. 2. Больной Г., 1979 г. р., диагноз: OD – поствоспалительное бельмо роговицы



Рис. 3. Четыре месяца после операции – эрозия, отек и помутнение трансплантата



Рис. 4. 8-е сутки после реСКП



Рис. 5. 18 месяцев после реСКП

При повторной СКП донор – мужчина 42 лет, причина смерти – субдуральная гематома, отек мозга. При ПЦР-исследовании ДНК вирусов группы герпеса в донорской роговице не обнаружены. Послеоперационный период без осложнений. Спустя 18 месяцев после рекератопластики трансплантат прозрачен, поверхность флюоресцеином не окрашивается (рис. 5). Полученные результаты подтверждают, что наиболее благоприятный исход СКП, полное прозрачное приживание трансплантата возможно лишь в случае отсутствия ДНК вирусов группы герпеса в донорской роговице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при нали-

чии ДНК вирусов группы герпеса в роговице донора риск развития послеоперационных осложнений и помутнения кератотрансплантата повышается в 2–3 раза, достигая 100 и 70% соответственно. При этом высокий риск неблагоприятных исходов сохраняется не только на фоне системной иммуносупрессивной терапии, которая обычно учитывается как предпосылка активизации хронических инфекций, но и при отсутствии таковой. Это дает основание заключить, что предоперационная подготовка донорского материала, особенно «свежих» роговиц, должна включать расширенную ПЦР-диагностику на вирусы группы герпеса и обязательную его выбраковку в случаях положительных тестов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борзенок С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 266 с.
2. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Макаров П.В. и др. Исследование эффективности применения циклоспорина у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата. Сообщение 2. Иммунологический контроль лечения // Вестник офтальмологии. 2007. № 4. С. 35–37.
3. Слепова О.С., МIRONKOBA E.A., Макаров П.В. и др. Инфицированность роговиц донора и/или реципиента вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике // Труды Всероссийской конференции «Ерошевские чтения». Самара, 2012. С. 272–273.
4. Fasolo A., Capuzzo C., Fornea M. et al. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-year follow-up from the corneal transplant epidemiological study. *Cornea*. 2011. Vol. 30 (12). P. 1328–1335.
5. Hofr Richard H., Plugfelder Stephen C. Clinical Evidence for Hepatitis B Transmission Resulting from Corneal Transplantation // *Cornea*. 1997. Vol. 16 (2). P. 132–137.
6. Keith A. Laycock, Ladia R. Essary, Stephen Delaney et al. A Critical Evaluation of Hepatitis C Testing of Cadaveric Corneal Donors // *Cornea*. 1997. Vol. 16 (2). P. 146–150.
7. Stavidis E., Gatziofufas Z., Hasenfus A et al. Ping-pong transmission of herpes simplex virus 1 following corneal transplantation // *Ophthalmologie*. 2012. P. 25.
8. Xiaodong Zheng. Reactivation and Donor-Host Transmission of Simplex Virus After Corneal Transplantation // *Cornea*. 2002. Vol. 21 (2). P. 90–93.

ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Рядовой И.Г.¹, Честухин В.В.¹, Миронков А.Б.¹, Тутубалин В.Н.²

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

² МГУ им. Ломоносова, механико-математический факультет, г. Москва

Выполнена ангиопластика со стентированием коронарных артерий у 56 реципиентов почечного трансплантата (75 процедур). В данной работе исследуется влияние рентгеноконтрастного вещества (РКВ) на функцию почечного трансплантата. Функция почечного трансплантата оценивалась по уровню креатинина за 24 часа до и в первые 48 часов после вмешательства. Рассмотрено влияние и значимость факторов риска развития контрастинуцированной нефропатии (КИН) у реципиентов почечного трансплантата. Проанализированы математические подходы для расчета риска развития КИН.

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

INFLUENCE OF CONTRAST MEDIA ON RENAL FUNCTION DURING ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Ryadovoy I.G.¹, Chestukhin V.V.¹, Mironkov A.B.¹, Tutubalin V.N.²

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

² Lomonosov Moscow State University, mechanics-mathematic faculty

Ballon angioplasty with coronary arteries stenting was performed in 56 renal allograft recipients (75 procedures). The influence of contrast media on renal graft function was investigated. Renal graft function was estimated by creatinine level 24 hour before and 48 hours after the intervention. Risk factors of contrast induced nephropathy (CIN) development at renal graft recipients are discussed. Mathematical approaches for calculation of risk of CIN development are analyzed.

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

У больных с почечной патологией ишемическая болезнь сердца прогрессирует значительно быстрее и имеет более тяжелое течение по сравнению с пациентами общей популяции [1–4, 7–10]. При этом отмечается резистентность ИБС к медикаментозной терапии, обусловленная выраженными структурными изменениями миокарда и сосудов сердца – множественными и нередко протяженными стенозами коронарных артерий, их из-

витостью, диффузным поражением сосудистого русла, кальцинозом стенок артерий [1, 4, 7]. Неизбежной альтернативой медикаментозной терапии у данных больных является реваскуляризация миокарда. Поскольку аортокоронарное шунтирование сопряжено со значительным риском периоперационных осложнений и госпитальной летальности, предпочтение в последнее время отдается более щадящим эндоваскулярным мето-

Статья поступила в редакцию 4.10.12 г.

Контакты: Рядовой Иван Григорьевич, врач отделения диагностики и рентгено-хирургических методов лечения
Тел. +7-903-670-54-61, e-mail: ryadovoy@pochta.ru

дам реваскуляризации миокарда – ангиопластике и стентированию [2, 4–6].

Однако риск нефротоксического действия рентгеноконтрастных веществ (РКВ), применяемых при этих процедурах, сдерживает своевременную диагностику (на основе коронарографии) и эндоваскулярное лечение ИБС у пациентов с трансплантированной почкой. Если проблема нефротоксического действия контраста у больных с почечной недостаточностью в той или иной мере освещена в литературе, то как обстоит дело у больных с трансплантированной почкой – далеко не ясно и требует изучения. Целью данной работы является исследование действия контрастного вещества на функцию почечного трансплантата (ПТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Процедура ангиопластики и стентирования выполнена у 56 реципиентов ПТ. С учетом повторных вмешательств по поводу рестеноза стентов, а также развития стенозов коронарных артерий *de novo* выполнено в общей сложности 75 процедур. Из них для оценки влияния РКВ отобрано 50 вмешательств, в которых необходимые для исследования показатели определялись неоднократно до и после процедуры. Эти показатели включали анамнестические сведения о характере заболевания, продолжительности гемодиализа, времени, прошедшего от трансплантации почки до момента реваску-

ляризации миокарда, о наличии сердечной недостаточности, отека легких в анамнезе, концентрации гемоглобина до и после операции, сведения о применении вспомогательного кровообращения и инотропной поддержки миокарда до и в процессе операции, а также о наличии сахарного диабета, возрасте больного, продолжительности операции, концентрации креатинина крови до и после операции и о ряде вспомогательных параметров. Эти данные были необходимы для анализа характера действия РКВ и сравнения полученных нами данных с результатами других авторов. Функцию почечного трансплантата (ПТ) оценивали по концентрации креатинина крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 приведены основные параметры пациентов, включенных в исследование.

При исследовании влияния рентгеноконтрастных веществ на функцию почек основное внимание привлекает изменение концентрации креатинина. В известных нам российских и зарубежных исследованиях приводятся данные о средних значениях и стандартных отклонениях таких изменений, в то время как вся совокупность получаемых изменений креатинина для всех больных не анализируется. Между тем эту совокупность можно представить в наглядном виде с помощью эмпирических функций распределения (рис. 1, 2).

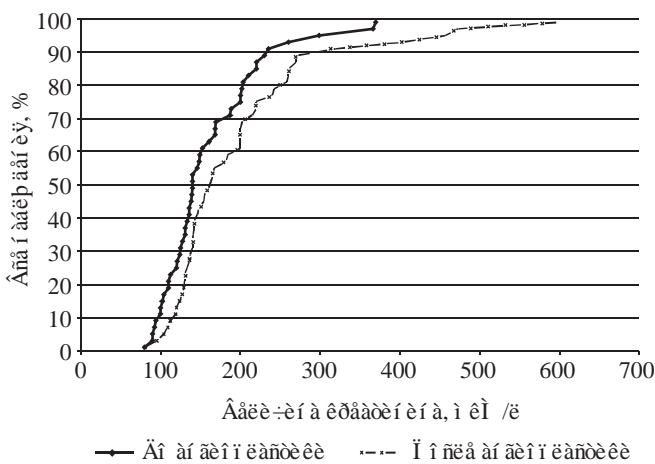


Рис. 1. Эмпирические функции распределения креатинина до и после ангиопластики во всех наблюдениях

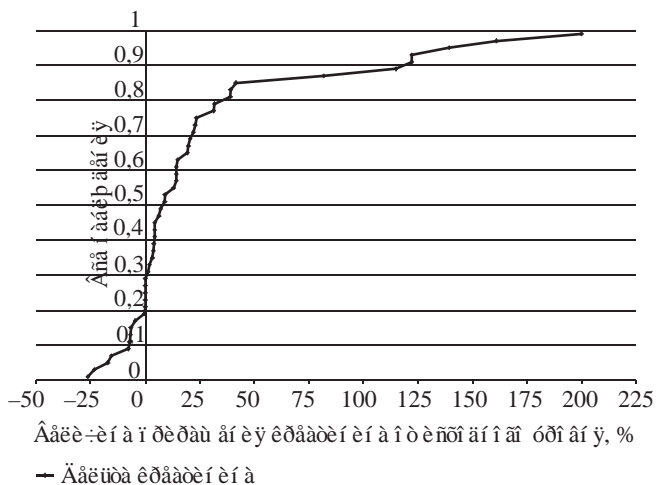


Рис. 2. Эмпирическая функция распределения приращения креатинина (в %) после ангиопластики

Таблица 1

Средние и стандартные отклонения ряда параметров

| Среднее значение | Возраст, годы | Длительность БАП, мин | РКВ, мл | Диаб. % | Креатинин до ангиопластики, мкМ/л | Креатинин после ангиопластики, мкМ/л | Сердечная недостаточность | Анемия |
|------------------------|---------------|-----------------------|---------|---------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------|
| | 54,5 | 85,8 | 492,6 | 15 | 160,3 | 196,5 | 28% | 25,5% |
| Стандартное отклонение | 7,4 | 23,9 | 185,9 | – | 64,5 | 102,5 | – | – |

Из рис. 1 видно, что эмпирическая функция после ангиопластики сдвинута вправо по отношению к таковой до ангиопластики. Это отражает определенное отрицательное влияние контраста на функцию почек. На рис. 2 тот же самый эффект проявляется как преобладание положительных (т. е. негативных для функции почек) приращений креатинина над отрицательными.

Для выяснения зависимости приращения креатинина от каких-то параметров (в данном случае имеется в виду количество РКВ и концентрация креатинина крови до операции как характеристика исходного состояния функции почечного трансплантата) обычно применяют такой стандартный прием, как вычисление линейной регрессии приращения креатинина на один или оба указанных показателя. Однако этот прием дает сбой, хотя оба коэффициента регрессии оказываются положительными, они крайне малы и не достигают статистической значимости. Отчасти это объясняется большим разбросом данных о величине приращения креатинина. Сглаживание большого разброса данных нередко достигается путем их группировки. Для формирования групп наблюдений нами были приняты следующие условные границы между «нормой» и превышением «нормы» для отдельных показателей (они представляют собой округленные значения медианы каждого из двух показателей). По объему контраста: не более 400 мл – норма, более 400 мл – превышение нормы. По показателю креатинина до эндоваскулярного лечения (ЭВЛ): в пределах 150 мкМ/л – норма, более 150 мкМ/л – превышение нормы. Для наступления события контрастиндуцированного повышения креатинина (КИПК) было принято возрастание последнего на 5% и более по отношению к исходному значению. Комбинируя различные варианты нормальных и превышающих норму показателей (по объему РКВ и исходному значению креатинина), мы сфор-

мировали из общего массива данных четыре группы наблюдений, результаты обработки которых приведены в табл. 2.

В группе 2 (контрольной), в которой доза РКВ и уровень креатинина соответствовали условной норме, увеличение креатинина после ангиопластики составляло $9,6 \pm 4,6$ мкМ/л, а среднее процентное увеличение – 7,9%. В группе 3 с повышенным количеством РКВ (в среднем до 648,8 мл) увеличение креатинина было несколько большим – на $34,4 \pm 12,0$ мкМ/л (среднее процентное увеличение 34,6%). В группе 4 с повышенным в исходе креатинином (в среднем до 227 мкМ/л) последний увеличивался на $29,9 \pm 24,5$ мкМ/л (процентное увеличение 14,4%). В группе 5 с исходно увеличенными показателями дозы РКВ и креатинина крови отмечалось наиболее значительное повышение креатинина – на $89,4 \pm 52,8$ мкМ/л (среднее процентное увеличение 47,7%). Таким образом, обнаруживается явная зависимость изменения креатинина после вмешательства от исследуемых параметров – креатинина в исходе и дозы контраста (что не удалось выявить при многомерном регрессионном анализе).

Данные табл. 2 указывают на нелинейный характер зависимости изменения креатинина от изменения дозы контраста. При сравнении групп 2 и 3 мы находим близкие средние значения креатинина в исходе (125 и 117 мкМ/л), а изменение среднего количества РКВ составляет: $649 - 367 = 282$ мл. Соответствующее изменение приращения креатинина составляет: $34,4 - 9,6 = 24,8$ мкМ/л. В то же время при сравнении групп 4 и 5 увеличение количества РКВ на $556 - 342 = 214$ мл (меньше, чем в предыдущем случае) приходится увеличение креатинина $89,4 - 29,9 = 59,5$ мкМ/л, т. е. в два с лишним раза больше, чем в предыдущем случае. Если бы зависимость увеличения креатинина от исходных параметров (креатинина в исходе и количества РКВ) была линейной,

Таблица 2

Изменение креатинина крови в зависимости от исходной функции ПТ и дозы РКВ

| Номер группы | Условие формирования группы | Кол-во наблюдений | Средние показатели по группам ± ошибка среднего | | | | | | Частота КИПК, % |
|--------------|---------------------------------|-------------------|---|------------------------|---------------------------|-----------------|------|--------------|-----------------|
| | | | Кол-во РКВ, мл | Креатинин до АП, мкМ/л | Креатинин после АП, мкМ/л | ΔCr, мкМ/л | %ΔCr | р-знач. *ΔCr | |
| 1 | Все данные | 50 | $492,6 \pm 26,3$ | $160,3 \pm 9,1$ | $196,5 \pm 14,5$ | $36,2 \pm 11,3$ | 25,3 | 0,001 | 54 |
| 2 | Контраст ≤400 Креатинин ≤150 | 12 | $366,7 \pm 18,8$ | $125,4 \pm 5,9$ | $135,0 \pm 7,1$ | $9,6 \pm 4,6$ | 7,9 | 0,032 | 33 |
| 3 | Контраст >400 Креатинин ≤150 | 18 | $648,8 \pm 46,1$ | $116,8 \pm 4,7$ | $151,3 \pm 10,0$ | $34,4 \pm 12,0$ | 34,6 | 0,005 | 44 |
| 4 | Контраст ≤400 Креатинин >150 | 12 | $341,7 \pm 13,5$ | $227 \pm 19,7$ | $257,5 \pm 30,2$ | $29,9 \pm 24,5$ | 14,0 | 0,035 | 42 |
| 5 | Контраст >400 Креатинин >150 | 8 | $556,2 \pm 25,8$ | $209,6 \pm 18,3$ | $299,0 \pm 51,1$ | $89,4 \pm 52,8$ | 47,7 | 0,034 | 75 |

Примечание. * – под р-значением понимается значение, отвечающее односторонней проверке гипотезы о нулевом математическом ожидании повышения креатинина.

то такой эффект был бы невозможен. Это частично объясняет несостоятельность многомерной линейной регрессии в приложении к данному случаю.

При исследовании частоты событий КИПК (повышение креатинина на 5% и более) последняя равнялась 33% у больных контрольной группы. То есть только у каждого третьего пациента с нормальной функцией ПТ и дозой РКВ до 400 мл отмечалось повышение креатинина на 5% и более от исходного значения. В то же время при сниженной функции ПТ в исходе (группа 4) либо повышении дозы РКВ (группа 3) вероятность события КИПК увеличивалась в 1,5 раза – до 42 и 44% соответственно. В группе 5 у больных с повышенным в исходе уровнем креатинина и большим количеством РКВ частота КИПК была наиболее значительной и достигала 75%.

Возникает вопрос: можно ли по сгруппированным данным табл. 2 оценить вероятность КИПК у каждого отдельного пациента в зависимости от исходных параметров? Мы сочли целесообразным объединить два исходных параметра – креатинин в исходе и количество РКВ – в один суммарный показатель (объединенный показатель): $ОП = \text{креатинин} / (\text{мкМ/л}) + 1/2 \text{ контраст/мл}$. При исследовании зависимости вероятности какого-либо события от некоторых параметров обычно применяется следующая замена переменных. Вместо вероятности события p рассматривается отношение шансов (ОШ), т. е. $p / (1 - p)$ и его логарифм $\log ОШ = \ln[p / (1 - p)]$. Частоты КИПК в группах 2–5 табл. 2 мы пересчитали в значения $\log ОШ$ и вычислили одномерную линейную регрессию этих значений на ОП. Получили следующую формулу: $\log ОШ = -3,644 + 0,00881 \times ОП$. Далее значения $\log ОШ$ для каждого пациента пересчитали в вероятность КИПК для него с помощью обратного преобразования. Сумма таких вероятностей для всех больных составила 23,92. Эта сумма равна математическому ожиданию числа случаев КИПК. Фактическое число случаев КИПК, наблюдаемых у обследованных нами пациентов, равно 27. Это согласие является достаточно удовлетворительным (в чем можно убедиться, вычисляя дисперсию числа случаев путем суммирования произведений $p(1 - p)$: в данном случае получается 10,83, стандартное отклонение равно 3,29, а разница $27 - 23,92 = 3,08$ не достигает и одного стандартного отклонения).

Для более детального сопоставления рассчитанных вероятностей КИПК с фактическими данными было сделано следующее. Список проведенных у больных процедур был упорядочен по возрастанию вероятностей КИПК. Затем были вычислены кумулятивные суммы числа фактических случаев КИПК и соответствующих вероятностей. Результат представлен на рис. 3.

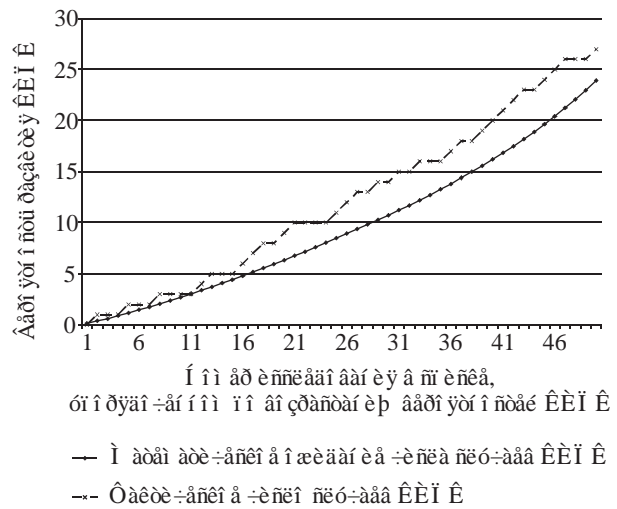


Рис. 3. Сопоставление кумулятивных расчетных и фактических значений случаев КИПК

Этот рисунок дает возможность сравнить математическое ожидание числа случаев КИПК с его фактическим значением в любом интервале значений расчетных вероятностей (нужно взять приращения расчетной и фактической кривой на этом интервале). В основном согласие получается удовлетворительным.

Таким образом, после группировки данных отмечается четкая зависимость повышения креатинина крови после ангиопластики от количества РКВ и функции почечного трансплантата в исходе – как в самом значении этого повышения, так и в вероятности КИПК. Однако эти данные не дают возможности оценки вероятности контрастиндуцированной нефропатии (КИН).

Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) у реципиентов почечного трансплантата

Наблюдаемое событие КИН (повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и более от исходного значения либо больше чем на 44 мкМ/л в течение 24–48 часов после применения РКВ) не обязательно обуславливает серьезные клинические последствия, прежде всего – развитие почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа. Как правило, такое повышение креатинина возвращалось через две-три недели к исходным значениям. Функция ПТ после вмешательства оставалась стабильной. Ни в одном случае гемодиализ не потребовался.

В отдельных наблюдениях (14 случаев) креатинин крови после ангиопластики повышался более чем на 25% или более чем на 44 мкМ/л по сравнению с исходным значением, т. е. КИН развивалась в 28% случаев.

Таблица 3

Сопутствующая патология и факторы риска КИН

| | | Длительность почечного заболевания, годы | Длительность гемодиализа, мес. | Время жизни ПТ до БАП, мес. | Дисфункция ПТ в анамнезе, % | Количество пораженных КА | Количество РКВ, мл | Возраст, годы | Гипотония, % | Сахарный диабет, % | Анемия, % | Сердечная недостаточность, % | ВАБК, % |
|------------|---------------------|--|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|---------------|--------------|--------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| Без КИН | Среднее | 15,83 | 21,3 | 82,72 | 23 | 2,6 | 490,54 | 54,46 | 3 | 11 | 19 | 22 | 0 |
| | Ст. ошибка среднего | 1,92 | 3,98 | 11,43 | 8 | 0,1 | 31,77 | 1,11 | 3 | 5 | 7 | 7 | 0 |
| КИН | Среднее | 16,8 | 21,1 | 87,22 | 33 | 2,36 | 505,71 | 54,57 | 7 | 27 | 57 | 50 | 28 |
| | Ст. ошибка среднего | 4,05 | 8,80 | 13,76 | 17 | 0,24 | 44,41 | 2,45 | 7 | 14 | 14 | 14 | 10 |
| Значение p | | 0,404 | 0,49 | 0,415 | 0,549 | 0,152 | 0,398 | 0,481 | 0,523 | 0,197 | 0,01 | 0,056 | 0,024 |

Столь существенное повышение креатинина после ангиопластики обусловлено помимо дозы РКВ и состояния исходной функции ПТ влиянием и других факторов, в том числе сердечной недостаточностью, анемией, диабетом, и возможно, другими. В частности, нарушение гемодинамики может вызвать снижение перфузии, и соответственно, ухудшение функции ПТ. Это демонстрируют данные табл. 3, в которой показана частота различной сопутствующей патологии в группах наших пациентов с КИН и без КИН.

Частота сердечной недостаточности, применения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), анемии, сахарного диабета у пациентов с КИН была значительно выше по сравнению с пациентами без КИН. Эти результаты согласуются с данными работы Mehran R et al. [11], в алгоритме которой при расчете риска развития КИН учитывались также выраженная сердечная недостаточность, анемия, сахарный диабет, применение ВАБК и инотропной поддержки миокарда.

Эти данные свидетельствуют о негативном действии выраженной сопутствующей патологии на развитие КИН.

Сравнение с результатами, полученными методом многомерного логистического анализа

В работах [11, 12] предложена балльная шкала для приближенного расчета вероятности возникновения КИН у отдельного пациента, учитывающая не только действие РКВ и состояние исходной функции почек, но и влияние других факторов риска. Эта шкала следующая.

Гипотензия – 5 баллов, если систолическое давление было ниже 80 мм рт. ст. в течение не менее

часа, что потребовало применения инотропных средств; внутриаортальная баллонная контрпульсация – 5 баллов; сердечная недостаточность – 5 баллов (III/IV класс, согласно Нью-Йоркской классификации, либо отек легких в анамнезе); преклонный возраст (старше 75 лет) – 4 балла; анемия (гематокрит меньше 39% для мужчин и 36% для женщин) – 3 балла; диабет – 3 балла; дисфункция почек: 1) вариант расчета А: концентрация креатинина больше 1,5 мг/дл (133 мкм/л) – 4 балла или 2) вариант расчета Б: оцененная по специальной формуле скорость клубочковой фильтрации [13]: $eGFR(мл/мин/1,73м^2) = 186 \cdot (SCr_{мг/дл})^{-1,154} \cdot (\text{возраст, годы})^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ для женщин}) \cdot (1,210 \text{ для афроамериканцев})$ меньше 60 мл/мин/1,73м² поверхности тела: 2 балла, если $40 \leq eGFR < 60$; 4 балла, если $20 \leq eGFR < 40$; 6 баллов, если $eGFR < 20$ (вариант расчета Б). Объем контрастного вещества – 1 балл на каждые 100 миллилитров.

Таблица 4

Оценка вероятности развития КИН и риска необходимости гемодиализа выглядит следующим образом

| Сумма баллов | Риск КИН, % | Риск диализа, % |
|--------------|-------------|-----------------|
| От 0 до 5 | 7,5 | 0,04 |
| От 6 до 10 | 14 | 0,12 |
| От 11 до 16 | 26,1 | 1,09 |
| Более 16 | 57,3 | 12,6 |

Расчет математического ожидания (м. о.) и дисперсии (Д) числа случаев наступления КИН у наших пациентов по табл. 4 дает следующие результаты: в варианте А м.о. = 11,28, Д = 7,74; в варианте Б м. о. = 11,02, Д = 7,60. Фактическое число случаев КИН у исследованных нами больных равно 14. Различие между м. о. и фактом статистически не-

значимо, но все-таки заметна тенденция к занижению фактического числа случаев. На материале самой работы [11] эта тенденция видна явно. Так, в одном из вариантов подсчета для данных этой работы м. о. = 540,7, в то время как фактическое число случаев равно 646. Таким образом, вышеприведенная таблица нуждается в уточнении. Это было сделано нами посредством обработки данных, приведенных в работе [11]. Окончательный результат следующий. Логарифмы отношения шансов (*логОШ*) в вариантах А и Б подсчитываются по формулам

$$\text{логОШ А} = -3,1 + 0,1987 \cdot \text{балл А},$$

$$\text{логОШ Б} = -2,989 + 0,1535 \cdot \text{балл Б}.$$

После применения этих формул получились следующие результаты для обследованных нами больных: в варианте А м. о. случаев КИН = 14,72, ст. откл. = 2,97; в варианте Б соответственно 11,18, ст. откл. = 2,81 (фактическое число 14). Таким образом, оба варианта удовлетворительно согласуются с фактическим числом случаев КИН у реципиентов ПТ.

В работе Solomon R. [14] исходным материалом были данные 19 первичных проспективных исследований частоты КИН. Для сравнения с нашей работой мы восстановили (на основе исходного материала) частично недостающие в работе [14] результаты вычислений. Затем определили математическое ожидание числа случаев КИН для наших больных (исходя из материала [14]). Оказалось, что оно равно 15,8 (фактическое число случаев 14). Как видно, согласие удовлетворительное.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в работе данные о степени риска развития КИН находятся в согласии с данными зарубежных авторов, которые анализировали проблему КИН, используя гораздо большие объемы исходной информации. Для больных с ПТ эта проблема имеет столь же существенное клиническое значение, как и для других пациентов с почечной недостаточностью. Однако в подавляющем большинстве случаев повышенные показатели креатинина крови через несколько недель после ангиопластики возвращались к исходным значениям. Только в 4 наблюдениях из 75 мы отмечали явления олигурии, которая была успешно скорректирована диуретической терапией. Ни у одного из пациентов не развивалась ОПН, которая требовала бы заместительной терапии (гемодиализа).

Существенное значение в понимании проблемы КИН имеют работы Mehran, Solomon и соавторов [11, 12, 14–16]. В частности, в работах [11, 12] предложена математическая модель для расчета вероятности КИН, которая учитывает не только влияние дозы контраста и исходное состояние функции

почек, но и роль таких факторов, как сердечная недостаточность, анемия и сахарный диабет. Этим и определяется хорошее количественное согласие с нашими фактическими данными.

ВЫВОДЫ

1. Контрастиндуцированное повышение креатинина (КИПК) более 5% от исходных значений наблюдалось в 54% эндоваскулярных вмешательств. По мере снижения функции ПТ в исходе, а также повышения дозы контраста частота КИПК увеличивалась до 75%.
2. Контрастиндуцированная нефропатия (повышение креатинина после процедуры на 25% и более, либо на 44,2 мкМ/л и более) наблюдалась в 28% случаев. Полученные нами данные о частоте КИН количественно согласуются с моделями многомерного логистического распределения, имеющимися в зарубежной литературе.
3. Развитие КИН зависело не только от дозы контраста и исходного состояния функции ПТ, но также и от других факторов риска – сердечной недостаточности в до- и периоперационном периоде (необходимость проведения ВАБК, инотропной поддержки миокарда), наличия анемии и сахарного диабета.
4. Целесообразно исследование роли предоперационной и периоперационной коррекции факторов риска в профилактике КИН и последующего развития острой почечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ким И.Г., Жидкова Д.А., Честухин В.В. и др. Эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению ишемической болезни сердца после трансплантации почки. Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 2. С. 159–168.
2. Ким И.Г., Честухин В.В., Казаков Э.Н. и др. Эффективность хирургического лечения ишемической болезни сердца у реципиентов почечного аллотрансплантата // Вестник транспл. и искусств. органов. 2007. Т. 6 (38). С. 17–24.
3. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. С. 125–132.
4. Шумаков В.И., Томилина Н.А., Ким И.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца после трансплантации почки: эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. № 11. С. 31–37.
5. Herzog Ch.A. Kidney disease in cardiology // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 43–46.
6. Herzog Ch.A., Strief J.W., Collins A.J., Gilbertstone. Case-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have

- better survival after coronary intervention? // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2008. Vol. 23 (8). P. 2629–2633.
7. *London G.M., Guerin A.P., Marchals S.J. et al.* Arterial media calcification in end-stage renal disease. Impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1731–1740.
 8. *London G.M.* Arteriosclerosis and arterial calcifications in chronic kidney insufficiency // *Nephrol. Ther.* 2005. Vol. 1 (Suppl 4). P. 351–354.
 9. *Locatelli F., Bommer J., London G.M. et al.* Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 459–468.
 10. *Luke R.G.* Chronic renal failure – a vasculopathic state // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339 (12). P. 841–843.
 11. *Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 1393–1399.
 12. *Mehran R., Nikolsky E.* Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk // *Kidney Internat.* 2006. Vol. 69. P. 511–515.
 13. *Johnson C., Levey A.S., Coresh J. et al.* Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: part II: glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers // *Am Fam Physician.* 2004. Vol. 70. P. 1091–1097.
 14. *Solomon R.* The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients // *Kidney Internat.* 2005. Vol. 68. P. 2256–2263.
 15. *Solomon R., Barrett B.* Follow-up of patients with contrast-induced nephropathy // *Kidney Internat.* 2006. Vol. 69. P. 546–550.
 16. *Solomon R.J., Mehran R., Natarajan M.K. et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 1162–1169.

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРМАЛЬНЫМ БАЛАНСОМ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

Строков А.Г., Поз Я.Л., Крышин К.Н.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

Одной из причин интрадиализной артериальной гипотензии (ИАГ) является неадекватная периферическая вазоконстрикция (ПВК) на фоне гиповолемии. Охлаждение крови в экстракорпоральном контуре (ЭК) способно стабилизировать гемодинамику. В данном исследовании прецизионный контроль температурного баланса осуществляли при помощи монитора температуры крови Blood Temperature Monitor (Fresenius Medical Care, Германия). При использовании стандартной (36,5 °С)(СД) и низкой (35 °С) (НД) температуры диализата (ТД) температура крови на входе в ЭК (ТКЭК) росла даже при НД ($36,2 \pm 0,3$ °С/ $36,5 \pm 0,3$ °С, $p < 0,05$), хотя этот рост был значимо меньшим, чем при СД ($36,3 \pm 0,4$ °С/ $37,1 \pm 0,3$ °С, $p < 0,01$). При термонейтральном диализе (ТНД) была выявлена корреляция повышения ТКЭК и величины ультрафильтрации (УФ) ($r = 0,66$; $p < 0,05$). Сохранение стабильной ТКЭК при изотермическом диализе (ИТД) требовало постоянного снижения ТД вплоть до $34,9 \pm 0,2$ °С. При ИТД частота ИАГ снижалась с $36,2 \pm 1,1\%$ до $11,3 \pm 4,6\%$. Выводы. 1. Основным механизмом повышения температуры тела в процессе ГД является снижение теплоотдачи на фоне ПВК, связанной с УФ. 2. Низкотемпературный ГД эффективен для профилактики ИАГ. 3. ИТД является оптимальным вариантом НТД.

Ключевые слова: гемодиализ, интрадиализная гипотензия, температура диализата.

TERMAL BALANCE MANAGEMENT FOR INTRADIALYSIS HYPOTENSION PREVENTION

Strokov A.G., Poz Y.L., Kryshin K.N.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

Intradialytic hypotension (IDH) remains an important cause of morbidity and mortality in chronic hemodialysis (HD) patients and can be ameliorated by low temperature HD. Biofeed-back temperature-control device BTM® (Fresenius Medical Care, Germany) was used for precision temperature measurement and to deliver isothermic (ITD) or thermoneutral (TND) dialysis. At stage one 24 stable dialysis patients were studied in terms of inlet blood temperature (IBT) variation during sessions with normal (36,5 °C-ND) and cold dialysate (35 °C-CD). IBT was increasing in both cases however the increase was significantly lower in CD. At stage two, 18 patients underwent programmed cooling during two ITD and two TND sessions. In TND high correlation ($r = 0,66$; $p < 0,05$) was observed between IBT increase and ultrafiltration rate. Keeping IBT stable during ITD required constant decrease of dialysate temperature to $34,9 \pm 0,2$ °C at the end of session. At stage three, 19 IDH-prone patients were displaced from regular dialysis program to ITD. As a result, the decrease overall rate of IDH from $36,2 \pm 1,1\%$ to $11,3 \pm 4,6\%$ was observed. Conclusions: 1. The main mechanism of body temperature raise during HD is heat retention secondary to the compensatory response to loss of plasma volume, resulting in increase of the total peripheral resistance. 2. CD is effective for IDH prevention. 3. ITD is the optimal version of CD.

Key words: hemodialysis, intradialytic hypotension, dialysate temperature.

Статья поступила в редакцию 13.09.12 г.

Контакты: Строков Александр Григорьевич, заведующий отделением гемодиализа

Тел. 8 (499) 158-22-33, e-mail: medick@bk.ru

КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГД с пониженной до 34–35 °С ТД был предложен более 30 лет назад [17]. При этом варианте ГД авторы отмечали лучшую гемодинамическую стабильность в сравнении с ГД, проводящимся с обычной ТД – 36,5–37,0 °С и выше. Последующие исследования подтвердили эти данные. В 1997 году низкотемпературный ГД был включен в рекомендации DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative) [5], а в 2006 году Европейской Ассоциацией диализа и трансплантации такой метод был признан единственным, для которого достоверно доказана эффективность в плане профилактики ИАГ [8].

Повышение температуры тела в ходе сеанса ГД препятствует поддержанию адекватного периферического сопротивления и, соответственно, полноценного венозного возврата крови к правым отделам сердца [4]. Известно, что наиболее значимый теплообмен организма человека с окружающей средой происходит через кожу [1], соответственно, при колебаниях температуры тела изменение кровотока в капиллярах кожных покровов является основным механизмом терморегуляции [25]. В состоянии покоя и в термонеutralных условиях кровотока в сосудах кожи составляет около 5–10% сердечного выброса, в условиях же теплового стресса и активной вазодилатации он может достигать 60% сердечного выброса [1, 12, 21].

Повышение температуры тела во время ГД большинство авторов связывает, в первую очередь, с ПВК на фоне обеднения внутрисосудистого объема [9, 13, 14]. Также предполагается, что имеет значение и перенос тепловой энергии в диализаторе, и повышение выработки температурной энергии в организме пациента, вызванной активацией адренэргических механизмов на фоне УФ, а также вследствие контакта крови с инородными поверхностями ЭК [6]. Последние исследования, тем не менее, показали, что именно снижение теплоотдачи, а не повышение выработки тепловой энергии является основной причиной повышения температуры тела во время ГД [15]. В определенной степени это может быть связано с развитием диализных технологий, поскольку к настоящему времени в прошлом остались бионесовместимые диализные мембраны и диализирующая жидкость, содержащая бактериальные продукты.

Таким образом, во время ГД происходит интерференция двух противоположных механизмов: ПВК, направленной на компенсацию снижения внутрисосудистого объема, и вазодилатации, необходимой для выведения из организма избытка тепла. В подобной ситуации использование для охлаждения организма пациента ЭК, и прежде всего – диализатора, где обмен тепловой энергии чрезвычайно интенсивен, представляется не только логичным,

но и необходимым. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность низкотемпературного ГД, эта методика не получила широкого и повсеместного распространения. Связана такая ситуация в первую очередь с опасностью переохлаждения пациента при эмпирическом выборе ТД. Показано, что преддиализная температура тела может существенно различаться не только у разных пациентов, но и подвергаться существенным колебаниям у одного пациента в течение времени [19, 23].

Для автоматического управления термальным балансом были разработаны специальные устройства, инкорпорированные в аппараты для ГД и позволяющие с высокой точностью измерять температуру в артериальной и венозной магистралах в ходе сеанса лечения. В соответствии с полученными данными автоматически регулируется ТД [18]. Для исключения воздействия рециркуляции в сосудистом доступе на ТК в артериальной магистрале периодически измеряется величина рециркуляции путем создания температурного болюса. Последняя функция у отдельных пациентов с проблемным сосудистым доступом может использоваться как основная.

Температурный монитор позволяет проводить ТНД, при котором в ЭК не происходит теплообмена, и ИТД, направленный на поддержание постоянства температуры тела пациента. В Европейском рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в начале 2000-х, было показано, что частота ИАГ при ИТД в два раза меньше, чем при ТНД [16].

Анализ проведенных по данной теме исследований, предпринятый Selby с соавторами [22], показал, что применение низкотемпературного ГД позволяло снизить частоту ИАГ в 9,5 раза в сравнении со стандартным ГД, использование же ИТД снижало эту частоту еще в 2 раза. После уточнения данных с учетом исследований, в которых не отмечалось ИАГ в исследуемых группах, частота ИАГ при низкотемпературном ГД оказалась существенно ниже (в 2,6 раза) в сравнении со стандартным ГД.

Недавнее исследование Van der Sande с соавторами показало, что ГД с программируемым снижением температуры тела пациента, в данном исследовании составившим –0,5 °С, позволяет обеспечить лучшую стабильность артериального давления, чем даже ИТД [24].

Результаты последних опубликованных исследований свидетельствуют о том, что при низкотемпературном ГД не только снижается частота гипотензивных эпизодов, но и становится менее выраженной бессимптомная ИАГ [3]. Локальные нарушения сократимости миокарда, сопровождающие бессимптомную ИАГ и являющиеся проявлением «оглушения» миокарда, также регистрируются при низкотемпературном ГД в меньшей степени [11]. Последнее наблюдение представляется

немаловажным, поскольку в настоящее время бессимптомная ИАГ с «оглушением» миокарда рассматривается как один из механизмов развития недостаточности кровообращения у пациентов на ГД [2]. В 2012 г. стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в котором будет изучено влияние температурного баланса в ходе ГД на систолическую функцию левого желудочка [23].

Интересно, что гемодинамическая стабильность, являющаяся одним из основных преимуществ конвективных методик диализной терапии, включая гемофильтрацию, гемодиализацию и даже изолированную УФ, большинством авторов также связывается в первую очередь с охлаждением крови в ЭК [7, 17, 20]. Так, при сравнении ИТД и гемодиализации разницы в частоте возникновения ИАГ не отмечается [7, 11].

Исследования, проведенные на сегодняшний день, отличались непродолжительностью и рассматривали преимущественно непосредственные результаты процедуры ГД: гемодинамическую стабильность, переносимость, эффективность и др. Однако уже появились первые исследования, свидетельствующие об улучшении выживаемости при использовании низкотемпературного ГД [10]. Упомянутое исследование носило ретроспективный характер, кроме того, в нем использовалась фиксированная ТД – 35,0–35,5 °С. Очевидно, для определения влияния низкотемпературного ГД на конечные результаты диализного лечения необходимы дальнейшие исследования с использованием автоматических систем управления термобалансом.

Мы в своей практике традиционно использовали низкотемпературный ГД, прежде всего у пациентов со склонностью к ИАГ. Ретроспективный анализ данных позволил заключить, что использование низкой ТД позволяет существенно снизить частоту ИАГ (OR = 3,3; $p < 0,01$). При этом субъективная переносимость низкотемпературного ГД как минимум не уступала таковой для стандартного. Ощущение переохлаждения пациенты отмечали лишь в 22% случаев, увеличение температуры в связи с ощущением холода и познабливанием требовалось в 8% случаев. Стоит отметить, что эффективность низкотемпературного ГД в значительной степени зависела от температуры окружающей среды, и в летние жаркие месяцы частота гипотензивных эпизодов заметно возрастает.

Интересным в этой связи может оказаться наблюдение за изменением ТД в течение 2005 года, представленное на рис. 1.

Как видно из рисунка, минимальная ТД использовалась в наиболее жаркие месяцы года. Это наблюдение отражает то обстоятельство, что температурный баланс в ходе сеанса ГД в значительной сте-

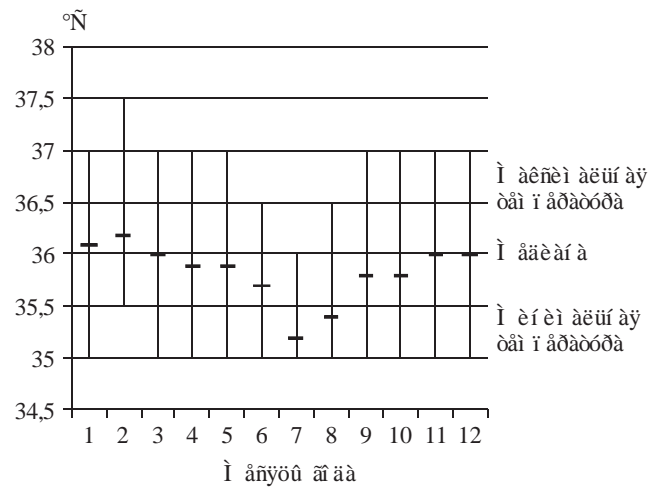


Рис. 1. Изменение ТД в зависимости от времени года – представлены максимальная температура, минимальная температура и медиана значений за месяц

пени зависит от температуры окружающей среды. Очевидно, что могут иметь значение и такие факторы, как плотность одежды пациента, антропометрические данные, исходная (преддиализная) температура тела, влияние самой процедуры ГД на термобаланс и другие.

В этой связи представляется перспективным использование устройств с обратной связью, позволяющих в автоматическом режиме изменять ТД в соответствии с изменениями ТК, поступающей в ЭК и с заданной программой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности ГД с управляемой температурой диализирующего раствора для предупреждения ИАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы использовали монитор ТК Blood Temperature Monitor (BTM) в составе аппаратов для ГД Fresenius серий 4008 и 5008 (Fresenius Medical Care, Германия). В данном мониторе в непрерывном режиме измеряется ТК в артериальной и венозной кровотокающих магистралах, и в зависимости от результатов измерения изменяется ТД, контактирующего с кровью пациента в диализаторе. Монитор позволяет проводить ТНД, при котором изменение ТД обеспечивает равенство ТК на входе и выходе ЭК; ИТД, в ходе которого ТД меняется таким образом, чтобы обеспечить постоянство ТК, поступающей в ЭК; а также ГД с заданной величиной баланса термальной энергии – положительной или отрицательной. Кроме того, за счет создания температурного болюса устройство позволяет оценивать величину рециркуляции в сосудистом доступе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе мы исследовали динамику ТКЭК, в ходе ГД с использованием стандартной (36,5 °С) и низкой (35,0 °С) ТД. В исследовании приняли участие 24 стабильных диализных пациента, 15 мужчин и 9 женщин в возрасте от 23 до 56 лет, в среднем – 42,4 года. Диализный стаж составлял не менее 9 месяцев, у пациентов не отмечалось признаков инфекционных заболеваний и сахарного диабета. Каждому пациенту было проведено по 2 сеанса ГД со стандартной и низкой ТД. ТД во время ГД не изменялась, ТКЭК отслеживалась по показаниям ВТМ.

Результаты представлены на рис. 2.

Как видно из рисунка, при проведении ГД со стандартной ТД, сопоставимой с нормальной температурой тела, отмечалось прогрессивное повышение ТКЭК. Если исходно она составляла $36,3 \pm 0,4$ °С, то к окончанию 4-часовой процедуры достигала в среднем $37,1 \pm 0,3$ °С ($p < 0,01$).

При низкотемпературном ГД это повышение было также достоверным, но менее выраженным: с $36,2 \pm 0,3$ °С до $36,5 \pm 0,3$ °С ($p < 0,05$). При этом различие в величине повышения ТКЭК между стандартным и низкотемпературным ГД было достоверным, начиная с третьего часа процедуры. Определенной неожиданностью оказалось повышение ТКЭК при использовании низкой ТД. Подобное явление можно объяснить достаточно высокой температурой в помещении диализного зала, а также сравнительно большими объемами УФ,

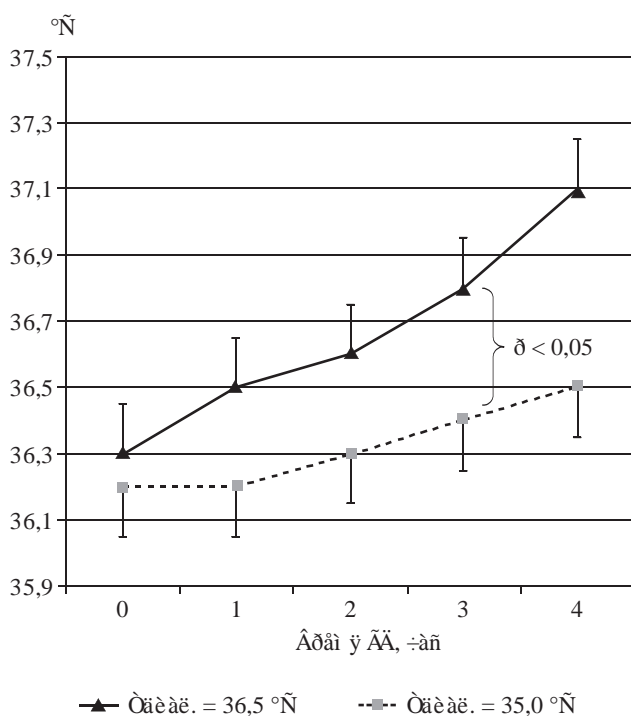


Рис. 2. Динамика температуры крови в артериальной магистрали при проведении диализа со стандартной (36,5 °С) и низкой (35,0 °С) температурой диализата

в среднем составившими $2,73 \pm 0,69$ литра за процедуру.

Повышение температуры тела пациента в ходе сеансов диализного лечения – факт давно и широко известный [14]. Характерно, что повышение температуры отмечается при использовании стерильной диализирующей жидкости и биосовместимых диализных мембран, а также при применении медикаментов, блокирующих действие провоспалительных цитокинов [15]. Таким образом, можно предполагать, что при использовании современных диализных технологий основным механизмом повышения температуры является связанное с ПВК снижение теплообмена между поверхностью тела и окружающей средой [19].

На втором этапе 18 пациентам той же группы было проведено по 2 сеанса ТНД и ИТД. При анализе зависимости величины повышения ТКЭК и величины УФ в ходе 36 сеансов ТНД была отмечена высокая корреляционная зависимость этих показателей: коэффициент парной корреляции составил $r = 0,66$; $p < 0,05$, (рис. 3).

Поскольку ГД проводились в термонейтральном режиме, влияние переноса энергии в диализаторе можно было исключить, а четкая взаимосвязь величин повышения температуры и объема УФ позволила рассматривать снижение теплоотдачи на фоне ПВК в качестве основного механизма повышения температуры тела пациентов в ходе сеансов диализного лечения. Известно, что повышение температуры тела в качестве компенсаторных механизмов запускает периферическую вазодилатацию и усиление потоотделения, что снижает общее периферическое сопротивление и может приводить к развитию ИАГ. Для исключения такого механизма применяется ИТД, при котором алгоритм работы тем-

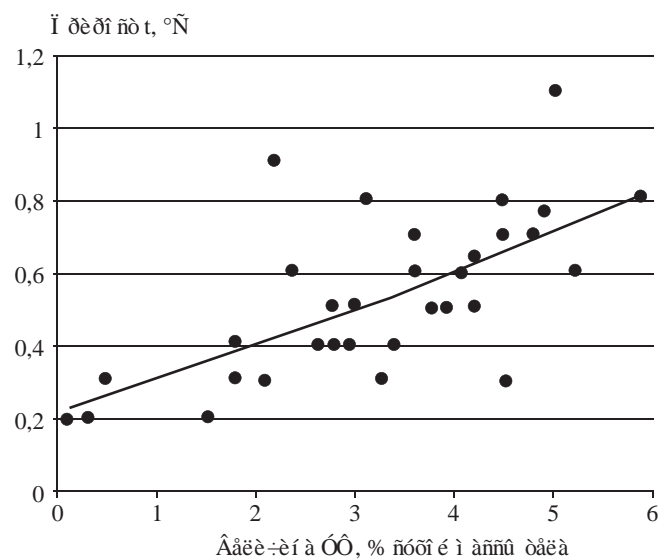


Рис. 3. Зависимость величины повышения ТКЭК от величины УФ (в процентах сухой массы тела) в ходе ТНД

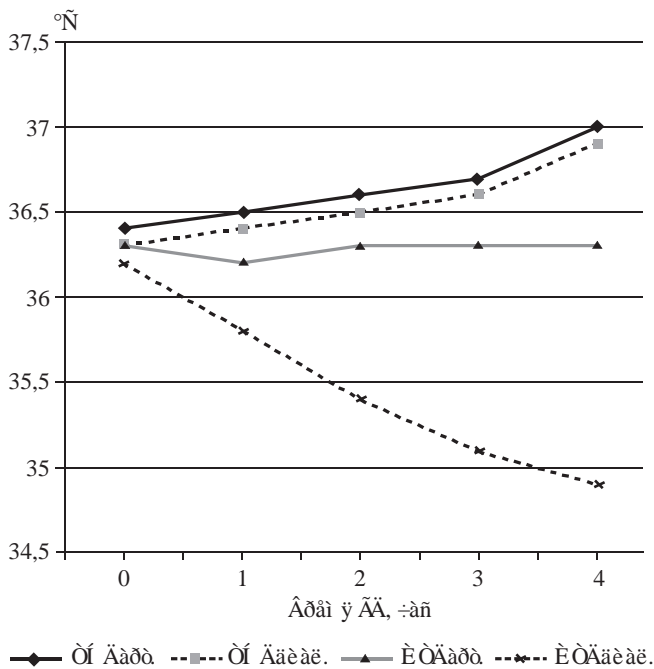


Рис. 4. Динамика ТКЭК (арт.) и ТД (диал.) при проведении ТНД и ИТД

пературного блока предполагает обеспечение постоянства ТКЭК в течение всей процедуры.

Данные, полученные при проведении ТНД и ИТД на втором этапе исследования, представлены на рис. 4.

Как уже отмечалось, проведение ГД в термонейтральном режиме не позволяет избежать повышения температуры тела пациента, в нашем наблюдении оно в среднем составило $0,6 \pm 0,4$ °С. Для обеспечения поддержания постоянства температуры тела в ходе сеанса ГД в изотермическом режиме требовалось постоянное понижение ТД. В ряде случаев в конце процедуры ТД была ниже 35 °С, и в среднем составила $34,9 \pm 0,2$ °С. Таким образом, было показано, что даже низкотемпературный ГД не всегда позволяет избежать повышения температуры тела, и у пациентов со склонностью к ИАГ оптимальным является проведение ГД в изотемпературном режиме, особенно в летнее время, при более высокой температуре в помещении.

На третьем этапе исследования 19 пациентов, отличавшихся склонностью к ИАГ при стандартном ГД ($36,2 \pm 1,1\%$), были переведены на постоянное лечение ИТД. Данная группа пациентов состояла из 10 мужчин и 9 женщин в возрасте 32–72 (в среднем – 58) лет, у 4 пациентов причиной почечной недостаточности явился сахарный диабет; продолжительность лечения ГД составляла 4–97 (в среднем – 23) месяцев. Частота ИАГ при использовании изотермического варианта ГД значительно снизилась и составила в среднем $11,3 \pm 4,6\%$, что вполне сопоставимо с частотой этого осложнения

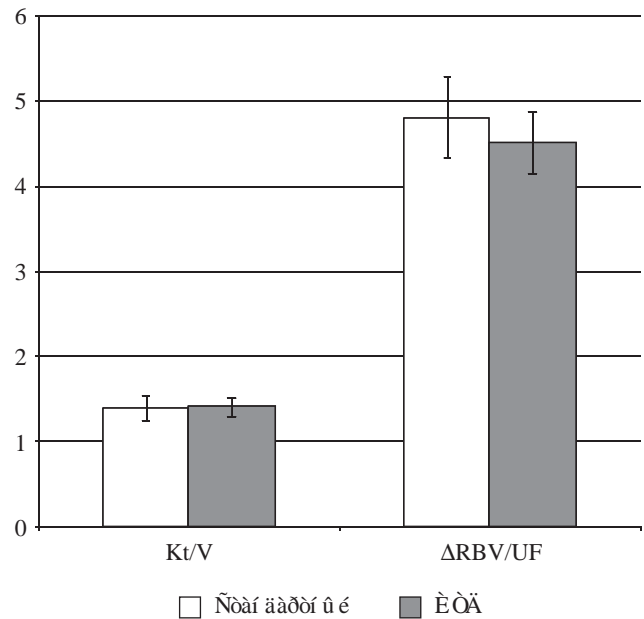


Рис. 5. Показатель Kt/V, определенный по ионному диализансу, величина максимального снижения относительного объема крови на 1 литр УФ ($\Delta RBV/UF$) при стандартном ГД и ИТД

в генеральной популяции диализных пациентов. Лишь у одной пациентки 72 лет частота эпизодов ИАГ оставалась значительной – 26 на 124 процедуры (20,9%), в ряде же случаев развитие ИАГ было практически исключено.

Ощущение переохлаждения при ИТД фиксировалось лишь в 6,2% процедур, и только у 6 пациентов из 19. При этом ни в одном из случаев подобные ощущения не послужили причиной отказа от проведения ГД в данном режиме. Существенно ниже обычной была частота жалоб на последиализную разбитость, в данной группе она составляла менее 20%, при том что в целом на подобные ощущения жалуются более половины пациентов.

Снижения эффективности ГД, определенной по ионному диализансу, при ИТД не отмечалось (рис. 5).

Если при стандартном ГД величина Kt/V составляла в среднем $1,39 \pm 0,14$; то при ИТД она составила в среднем $1,41 \pm 0,11$ (NS). Интересно, что при ИТД наблюдалась тенденция к снижению показателя максимального падения относительного объема крови на единицу УФ ($\Delta RBV/UF$). Это могло бы служить проявлением улучшения сосудистого выполнения на фоне адекватной периферической перфузии, тем не менее данная тенденция статистической достоверности не достигала. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что периферическая вазодилатация не препятствует адекватной тканевой перфузии, а вполне возможно, и способствует ей, во всяком случае, за счет сохранения стабильности показателей гемодинамики. Сто-

ит, правда, оговориться, что для данного заключения более достоверным было бы определение показателя Кт/V по пробам крови, поскольку величина ионного диализанса отражает скорее клиренсовые способности диализатора, чем реальное выведение мочевины.

ВЫВОДЫ

1. Основным механизмом повышения температуры тела во время сеансов ГД является снижение теплоотдачи на фоне ПВК, связанной с УФ.
2. Низкотемпературный ГД является одним из наиболее эффективных мероприятий профилактики ИАГ.
3. Оптимальным вариантом низкотемпературного ГД является ИГД, позволяющий исключить как повышение температуры в ходе ГД, так и переохлаждение пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bennett L.A., Johnson J.M., Stephens D.P. et al. Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilatation in the cutaneous vasculature of humans // *J. Physiol.* 2003. Vol. 552. P. 223–232.
2. Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W. Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4 (5). P. 914–920.
3. Chesterton L.J., Selby N.M., Burton J.O., McIntyre C.W. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability // *Hemodial. Int.* 2009. Vol. 13(2). P. 189–196.
4. Coli U., Landini S., Lucatello S. et al. Cold as cardiovascular stabilizing factor in hemodialysis: hemodynamic evaluation // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1983. Vol. 29. P. 71–75.
5. DOQI. Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis Adequacy // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 30 [Suppl 2]. S. 50–51.
6. Donauer J., Böhler J. Rationale for the use of blood volume and temperature control devices during hemodialysis // *Kidney Blood Press. Res.* 2003. Vol. 26. P. 82–89.
7. Donauer J., Schweiger C., Rumberger B. et al. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1616–1622.
8. European Best Practice Guideline for Haemodialysis Part 2 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 [Suppl 2]. ii36–ii37.
9. Gotch F.A., Keen M.L., Yarian S.R. An analysis of thermal regulation in hemodialysis with one and three compartment models // *ASAIO Trans.* 1989. Vol. 35. P. 622–624.
10. Hsu H.-J., Yen C.-H., Hsu K.-H. et al. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27 (6). P. 2457–2464.
11. Jefferies H.J., Burton J.O., McIntyre C.W. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability // *Blood Purif.* 2011. Vol. 32 (1). P. 63–68.
12. Johnson J.M., Proppe D.W. Handbook of Physiology // Fregly M.J., Blatteis C.M., eds. Section 4: Environmental Physiology. Oxford University Press, New York, NY. 1996. P. 215–243.
13. Jost C.M., Agarwal R., Khair-el-Din T. et al. Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in ‘problem’ dialysis patients // *Kidney Int.* 1993. Vol. 44 (3). P. 606–612.
14. Lindholm T., Thysell H., Yamamoto Y. et al. Temperature and vascular stability in hemodialysis // *Nephron* 1985. Vol. 39. P. 130–133.
15. Maggiore Q., Enia G., Catalano C. et al. Studies on hemodialysis hypertermia // *Blood Purif.* 1984. Vol. 2. P. 125–129.
16. Maggiore Q., Pizzarelli F., Santoro A. et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: Results of the European randomized clinical trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. P. 280–290.
17. Maggiore Q., Pizzarelli F., Zoccali C. et al. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 1981. Vol. 18. P. 597–602.
18. Passlick-Deetjen J., Bedenbender-Stoll E. Why thermosensing? A primer on thermoregulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1784–1789.
19. Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty-five year voyage // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 1007–1012.
20. Pizzarelli F., Sisca S., Zoccali C. et al. Blood temperature and vascular stability in hemofiltration // *Int. J. Artif. Organs* 1983. Vol. 6. P. 37–41.
21. Rowell L.B. Cardiovascular adjustments of thermal stress // Sheperd J., Abboud F., eds. Handbook of Physiology. American Physiological Society, Bethesda MD: 1983. P. 967–1024.
22. Selby N.M., McIntyre C.W. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 1883–1898.
23. Usvyat L., Kotanko P., van der Sande F. et al. Circadian variations in body temperature during dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27 (3). P. 1139–1144.
24. Van der Sande F.M., Wystrychowski G., Kooman J.P. et al. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 93–98.
25. Wenger C.B. Medical aspects of harsh environments. 2001. Vol. 1. P. 51–86.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИУРЕТАНОВОГО И НАНОСТРУКТУРНОГО СТЕНТОВ ПРИ ДРЕНИРОВАНИИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шкодкин С.В.^{1, 2}, Коган М.И.³, Идашкин Ю.Б.², Кобякова Ю.Н.², Ничикова Л.Н.²

¹ ФГБОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

² ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород

³ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Ростов

В статье представлены результаты изучения экспериментального стента в сравнении с широко используемым стентом. Опыты выполнены на 20 половозрелых кроликах-самцах массой 4350–4580 г. Основной группе исследования (10 животных) выполнена односторонняя имплантация экспериментального стента, в качестве контроля (10 животных) выполнена односторонняя имплантация стента White-star standart фирмы Urotech (Германия) аналогичного диаметра. Период наблюдения составил 1 мес. Животным выполняли лабораторные исследования крови и мочи, а также морфологическое исследование почек и мочеточников. Получены статистически достоверные преимущества использования экспериментального стента.

Ключевые слова: мочеточниковый стент, рефлюкс, гидронефроз, пиелонефрит.

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF NANOSTRUCTURED AND POLYURETHANE STENTS FOR DRAINAGE OF THE UPPER URINARY TRACT IN EXPERIMENT

Shkodkin S.V.^{1, 2}, Kogan M.I.³, Idashkin Y.B.², Kobyakova Y.N.², Nichikova L.N.²

¹ National Belgorod State Research University, Belgorod

² Regional Clinical Hospital of St. Ioasaph, Belgorod

³ Rostov State Medical University, Rostov

This article presents the results of a pilot study of experimental stent in comparison to traditionally used. Experiments were performed on 20 adult male rabbits weighing 4350–4580 grams. The main study group (10 animals) was performed an experimental unilateral implantation of the stent, as a control (10 animals) was performed a unilateral stent implantation «White-star standart» (Company Urotech, Germany), of the same diameter. The observation period was 1 month. There were performed laboratory tests of blood and urine, as well as morphological examination of the kidneys and ureters. We obtain statistically significant benefits of using an experimental stent.

Key words: urethral stent, reflux, obstruction, pyelonephritis.

Статья поступила в редакцию 01.06.12 г.

Контакты: Шкодкин Сергей Валентинович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Тел. +7-910-320-70-71, **e-mail:** shkodkin-s@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Внутреннее дренирование почки стентом как приоритетный вариант временного дренирования почки широко используется в реконструктивной урологии и радикальной онкоурологии [1, 2, 4, 6, 10, 19, 22]. В связи с разработкой новых материалов и покрытий, обеспечивающих высокие показатели биоинертности, увеличиваются максимальные сроки возможного нахождения стента в мочеточнике. Появляется все больше сообщений о приемлемости такого ведения пациентов с забрюшинным фиброзом, инвазивными формами коло-ректального и генитального рака [3, 4, 9, 11, 16, 19], т. е. в качестве постоянного способа восстановления оттока мочи по верхним мочевым путям. При этом внутренний стент обеспечивает достаточно высокое качество жизни [5, 7, 14, 15, 17]. Разрабатываются специализированные конструкции внутренних стентов: для дистанционной литотрипсии, эндопиелотомические, опухолевые, антирефлюксные, позволяющие решать узкоспециализированные задачи [3, 7, 13, 18, 20]. Но в литературе недостаточно освещены такие слабые стороны внутреннего дренирования, как рефлюкс-нефропатия и связанная с ней восходящая инфекция, дренажная инфекция, влияние внутреннего дренажа на структуру и функцию верхних мочевых путей [4, 8, 11–13, 21].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить морфологические изменения верхних мочевых путей, системную и локальную воспалительные реакции в связи с видом имплантируемого стента и сроками дренирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Морфофункциональные изменения стентированной почки изучены на 20 кроликах-самцах породы Серый великан массой 4350–4580 г. Перед началом эксперимента животных выдерживали на карантине в течение 7 суток в стандартных условиях вивария, за 4 часа до наркоза животных вели на голюде.

Основной группе исследования (10 животных) выполнена односторонняя имплантация экспериментального наноструктурного стента (патент РФ на полезную модель № 112045 «Спиральный стент с памятью формы» от 04.04.2011). Стент (рис. 1, а, б) представляет из себя спираль 1 наружным диаметром 3 Ch (около 0,995 мм), длиной 4 см и шагом 30 витков на 1 см из биоинертной упругой никелид-титановой нити с памятью формы диаметром 100 мкм, защищенной оригинальным наноструктурным углерод-серебросодержащим по-

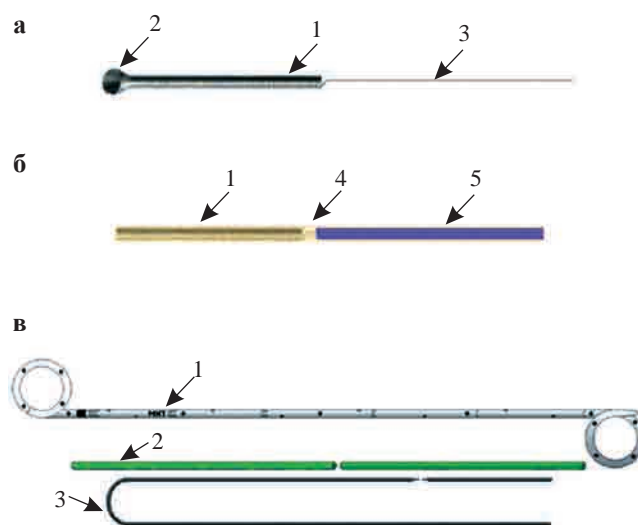


Рис. 1. Экспериментальный наноструктурный (а, б) и внутренний полиуретановый (в) jj мочеточниковые стенты; а и б: 1 – спиральная часть стента, 2 – конусовидное расширение, 3 – неспиральная часть стента, 4 – проводник, содержащий стент, 5 – толкатель; в: 1 – внутренний jj-стент, 2 – толкатель, 3 – струна-проводник (пояснения в тексте).

крытием, продолжающейся неспиральной частью 3 из этого же материала длиной 10 см, предназначенной для последующего извлечения стента (рис. 1, а). Стент устанавливается интраоперационно при помощи проводника 4 и толкателя 5 (рис. 1, б), на котором и формируется анастомоз, затем проводник 4 удаляется. Стент фиксируется как проведением неспиральной части через стенку мочевого пузыря, так и с помощью конусовидного расширения 2 на проксимальном конце стента. Стенты изготовлены в Научно-исследовательской лаборатории ионно-плазменных технологий БелГУ. В качестве контроля (10 животных) выполнена односторонняя имплантация стента White-star standart фирмы Urotech (Германия) аналогичного диаметра длиной 8 см (рис. 1, с).

Хирургические вмешательства выполнены под комбинированной анестезией (золетил 5 мг/кг и ксилазин 3 мг/кг внутривенно), премедикация – атропин 0,04 мг/кг внутримышечно. Проводим интраоперационную антибиотикопрофилактику – цефатоксим 50 мг/кг внутривентриально. Из нижне-среднего лапаротомного доступа длиной 4–5 см выделяли мочевой пузырь и правый мочеточник. Из мочевого пузыря аспирировали мочу для микроскопического и бактериологического исследований. Выполняли продольную цистотомию длиной 1 см на 0,5 см вентральнее места впадения мочеточника в мочевой пузырь. Правый мочеточник стентировали после предварительного бужирования полужестким проводником 0,0036”. Цистотомическую рану ушивали наглухо непрерывным однорядным

швом моносин 6-0. Визуализацию и стентирование мочеочника проводили при помощи хирургической лупы с 4-кратным увеличением. Лапаротомную рану ушивали без дренажа. Животных выдерживали на голоде в течение 6 часов.

В до- и послеоперационном периоде производили лабораторный контроль после интраназальной анестезии золетилом 5 мг/кг веса животного. Кровь из вены ушной раковины (2,0 мл), взятую перед операцией и еженедельно в послеоперационном периоде, подвергали стандартному гематологическому исследованию в автоматическом режиме с последующим ручным контролем лейкоформулы в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Эксплантацию почек проводили по прежней схеме анестезии. Из лапаротомного доступа в асептических условиях выполняли нефрэктомия, аспирировали пузырную мочу для микроскопического и бактериологического исследований. Проводили макроскопическую оценку состояния почки и мочеочника и распространенности спаечного процесса по правому боковому каналу брюшной полости, который разделяли на III категории:

1) выраженный – правое подпеченочное пространство запаено, плотные спайки между печенью и петлями кишечника;

2) умеренно выраженный – правое подпеченочное пространство частично доступно, спайки в основном между печенью и париетальной брюшиной, рыхлые спайки между петлями кишечника;

3) легкий – единичные рыхлые спайки между печенью и париетальной брюшиной.

Животных выводили из опыта путем передозировки ксилозина 10 мг/кг через 30 суток эксперимента.

Производили макроскопическую оценку извлеченных почек и отрезков мочеочников. После удаления стента из просвета мочевых путей выполняли вырезку 3 участков мочеочника и почек. Кусочки из почек вырезали по продольной оси параллельно воротам для получения тотальной картины чашечно-лоханочных образований, а также радиально через корковое и мозговое вещество. Подготовленные кусочки фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. При морфологическом исследовании соблюдали максимальную стандартизацию всех подготовительных и аналитических этапов с использованием линейки роботизированного оборудования. Материал заливали в стандартном режиме в парафин. Срезы для гистологического исследования толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Описательное исследование гистологических препаратов выполняли под микроскопом Axio Scope A1 (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). Основная часть морфологического исследо-

вания выполнена после создания электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера микропрепаратов Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия), что позволяло максимально стандартизовать режимы морфометрического исследования. Увеличение сканирующего объектива $\times 20$. Увеличение на микрофотографиях и изображениях при анализе варьировало от $\times 20$ (при отсутствии программного увеличения) до $\times 800$ (при 40-кратном цифровом увеличении).

Измеряли толщину оболочек мочеочников, формирующихся реактивных тканевых зон. Статистическую обработку производили средствами электронной таблицы Ms Excel.

Исследование выполнено в рамках государственного контракта № 14.740.11.0182 по теме: «Биомедицинское исследование изменений структур органов и тканей при имплантации стентов нового поколения».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность операции статистически не отличалась в обеих группах наблюдения и составила $22,4 \pm 4,3$ мин в основной и $25,7 \pm 5,1$ мин в контрольной ($p > 0,05$). Отсутствовала какая-либо значимая кровопотеря. В раннем послеоперационном периоде (через час) погибло одно животное контрольной группы, на секции хирургических причин не выявлено. Случай расценен как анестезиологическое осложнение, контрольная группа дополнена до 10 наблюдений.

Уровень и морфометрические характеристики эритроцитов и тромбоцитов на протяжении всего срока наблюдения не подверглись статистически достоверным колебаниям по сравнению с исходными значениями (эритроциты – $5,82 \pm 1,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $193,57 \pm 37,6$ г/л, гематокрит $41,2 \pm 5,75\%$, тромбоциты $168 \pm 29,5 \times 10^9/л$) и составили к концу месяца: в основной группе – эритроциты – $6,01 \pm 0,62 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $201,33 \pm 27,4$ г/л, гематокрит $39,8 \pm 4,13\%$, тромбоциты $196 \pm 29,5 \times 10^9/л$; в контрольной – эритроциты – $5,98 \pm 0,88 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $195,12 \pm 22,8$ г/л, гематокрит $40,04 \pm 3,79\%$, тромбоциты $172,5 \pm 21,9 \times 10^9/л$ ($p > 0,05$).

С седьмых суток послеоперационного периода отмечался статистически не значимый рост уровня лейкоцитов за счет гранулоцитов у животных контрольной группы $7,2 \pm 2,5 \times 10^9/л$ (в основной лейкоцитоз составил $5,7 \pm 1,8 \times 10^9/л$, $p > 0,05$). Со второй недели нейтрофильный лейкоцитоз в контрольной группе становится статистически достоверным и составляет $13,3 \pm 3,1 \times 10^9/л$ в контрольной и $6,4 \pm 1,7 \times 10^9/л$ в основной группах ($p < 0,01$). Аналогичная тенденция прослеживалась на третьей и чет-

Таблица

Динамика лейкоформулы за период наблюдения*

| Сроки Клеточные элементы | Исходный уровень | 7-е сутки | 14-е сутки | 21-е сутки | 30-е сутки |
|--------------------------------|---------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Основная группа наблюдения | | | | | |
| Лейкоциты | 4,9 ± 1,2 | 5,7 ± 1,8 | 6,4 ± 1,7** | 5,7 ± 1,1** | 5,1 ± 0,8** |
| Палочкоядерные | 0,21 ± 0,03 | 0,28 ± 0,07 | 0,31 ± 0,05 | 0,25 ± 0,08 | 0,14 ± 0,03 |
| Сегментоядерные | 1,7 ± 0,51 | 2,5 ± 0,84 | 2,8 ± 0,75** | 1,5 ± 0,37 | 1,64 ± 0,43 |
| Базофилы | 0,17 ± 0,02 | 0,22 ± 0,04 | 0,27 ± 0,09 | 0,19 ± 0,03 | 0,14 ± 0,02 |
| Эозинофилы | 0,0 | 0,17 ± 0,01 | 0,1 ± 0,012 | 0,13 ± 0,02 | 0,2 ± 0,04 |
| Лимфоциты | 2,4 ± 0,32 | 1,9 ± 0,34 | 2,2 ± 0,58** | 2,9 ± 0,73 | 2,6 ± 0,65** |
| Моноциты | 0,4 ± 0,06 | 0,6 ± 0,02 | 0,8 ± 0,033 | 0,7 ± 0,06 | 0,4 ± 0,031 |
| Контрольная группа наблюдения | | | | | |
| Лейкоциты | 4,7 ± 2,1 | 7,2 ± 2,5 | 13,3 ± 3,1** | 12,7 ± 4,1** | 9,8 ± 1,56** |
| Палочкоядерные | 0,13 ± 0,01 | 0,45 ± 0,07 | 0,63 ± 0,052 | 0,46 ± 0,05 | 0,37 ± 0,03 |
| Сегментоядерные | 1,5 ± 0,32 | 4,1 ± 0,92 | 7,2 ± 1,26** | 4,78 ± 1,14** | 3,1 ± 1,35 |
| Базофилы | 0,21 ± 0,03 | 0,43 ± 0,08 | 0,26 ± 0,07 | 0,38 ± 0,065 | 0,31 ± 0,017 |
| Эозинофилы | 0,13 ± 0,01 | 0,22 ± 0,03 | 0,2 ± 0,04** | 0,34 ± 0,03** | 0,99 ± 0,13** |
| Лимфоциты | 2,4 ± 1,05 | 1,8 ± 0,02 | 4,3 ± 0,85** | 6,1 ± 1,74** | 4,2 ± 0,94** |
| Моноциты | 0,3 ± 0,03 | 0,03 ± 0,012 | 0,8 ± 0,037 | 0,7 ± 0,04 | 0,8 ± 0,54 |

Примечание. * – данные приведены в абсолютных значениях на единицу объема ($\times 10^9/\text{л}$); ** – имеются статистически значимые различия ($p < 0,05$).

вертой неделе послеоперационного периода, когда уровень лейкоцитов в контроле достиг $12,7 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$ и $9,8 \pm 1,56 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Лейкоцитоз в основной группе находился на прежнем уровне с тенденцией к снижению, на этих сроках составил $5,7 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ и $5,1 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,01$). При этом в лейкоформуле обеих групп преобладал абсолютный и относительный лимфоцитоз. Динамика лейкоформулы по группам приведена в таблице.

На секции у всех животных контрольной группы отмечался спаечный процесс в правом подпеченочном пространстве различной выраженности: у шести (60%) – выраженный (рис. 1); у трех (30%) – умеренно-выраженный и у одного (10%) – легкий. Легкий спаечный процесс обнаружен у двух (20%) животных основной группы, причем рыхлые спайки определялись и в левом подпеченочном пространстве, т. е. их образование, вероятно, не связано с воспалительными изменениями стентированной почки (рис. 2).

Правый мочеточник животных контрольной группы не перистальтировал, его диаметр (измерен проекционно, до вскрытия париетальной брюшины) составил $4,7 \pm 0,42$ мм (рис. 1) и был достоверно больше контрлатерального мочеточника $1,3 \pm 0,11$ мм и стентированного мочеточника животных основной группы $1,28 \pm 0,25$ мм (рис. 2, $p < 0,01$). Морфометрических различий между стентированными мочеточниками животных основной груп-

пы и нестентированными мочеточниками не выявлено ($p > 0,05$). В основной группе проксимальнее расположения стента была сохранена перистальтика в том же темпе, что и с контрлатеральной стороны (3–4 перистальтические волны в минуту). Это указывает на интактность водителя ритма и проводящих путей проксимального отрезка мочеточника при сегментарном дренировании.

У трех животных (30%) контрольной группы имелся гидронефроз – увеличение почки в размерах, сопровождающееся снижением тургора почечной паренхимы. В основной группе подобных осложнений выявлено не было (рис. 1, 2).

Во всех пробах моча в мочевом пузыре была стерильной, что исключает наличие инфекционного воспалительного процесса, а все воспалительные изменения можно соотнести со степенью биосовместимости стента.

Цитограмма мочи выявила достоверный рост лейкоцитурии в обеих группах наблюдения по сравнению с исходным уровнем ($2,1 \pm 0,34 \times 10^2/\text{мл}$), но в контроле степень пиурии была статистически достоверно выше, чем в основной группе наблюдения: $5,6 \pm 1,7 \times 10^4/$ и $7,8 \pm 2,12 \times 10^2/\text{мл}$ соответственно ($p < 0,001$, рис. 3).

Гидронефротическая трансформация почек в контрольной группе подтверждена и при морфологическом исследовании. Макроскопически почки увеличены в 1,5–2 раза, дряблые. На разрезах имеют вид многокамерного мешка, стенки кото-

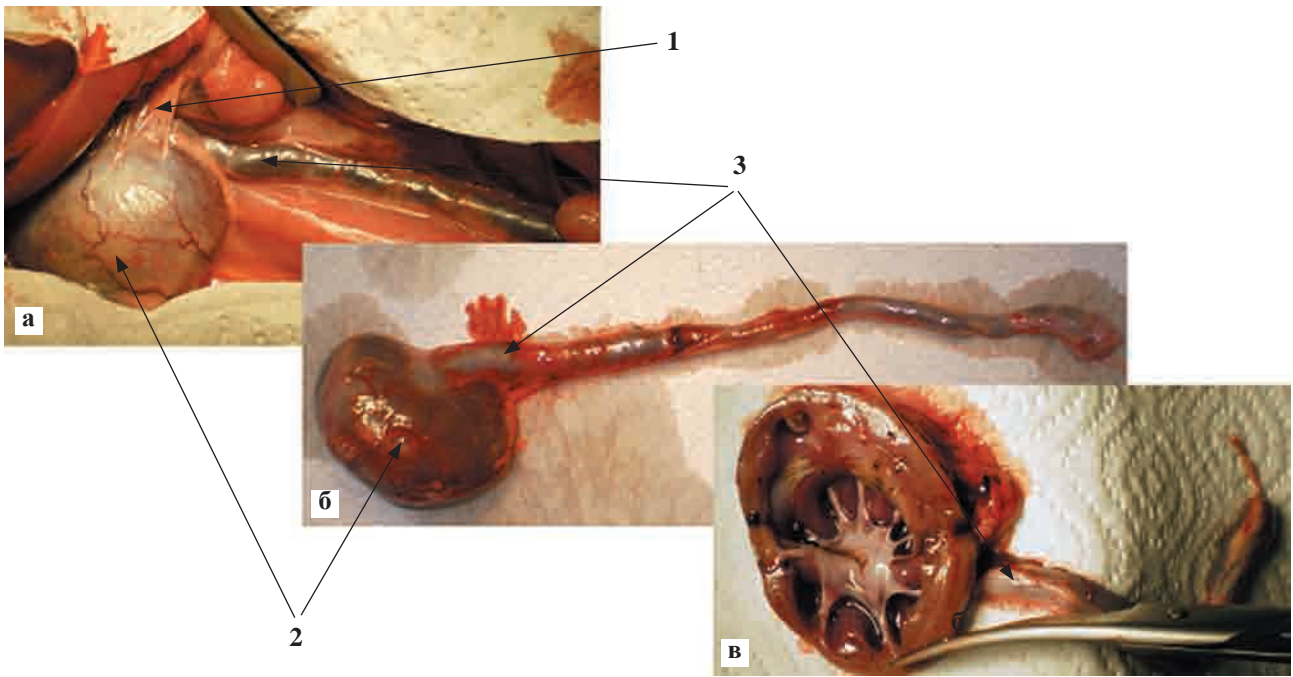


Рис. 2. Животное контрольной группы на 30-е сутки: а – операционная картина; б, в – эксплантированная почка. Выраженный спаечный процесс, запаяно правое подпеченочное пространство (1), визуализируется нижний полюс гидронефротически трансформированной правой почки (2), расширенный правый мочеточник (3)

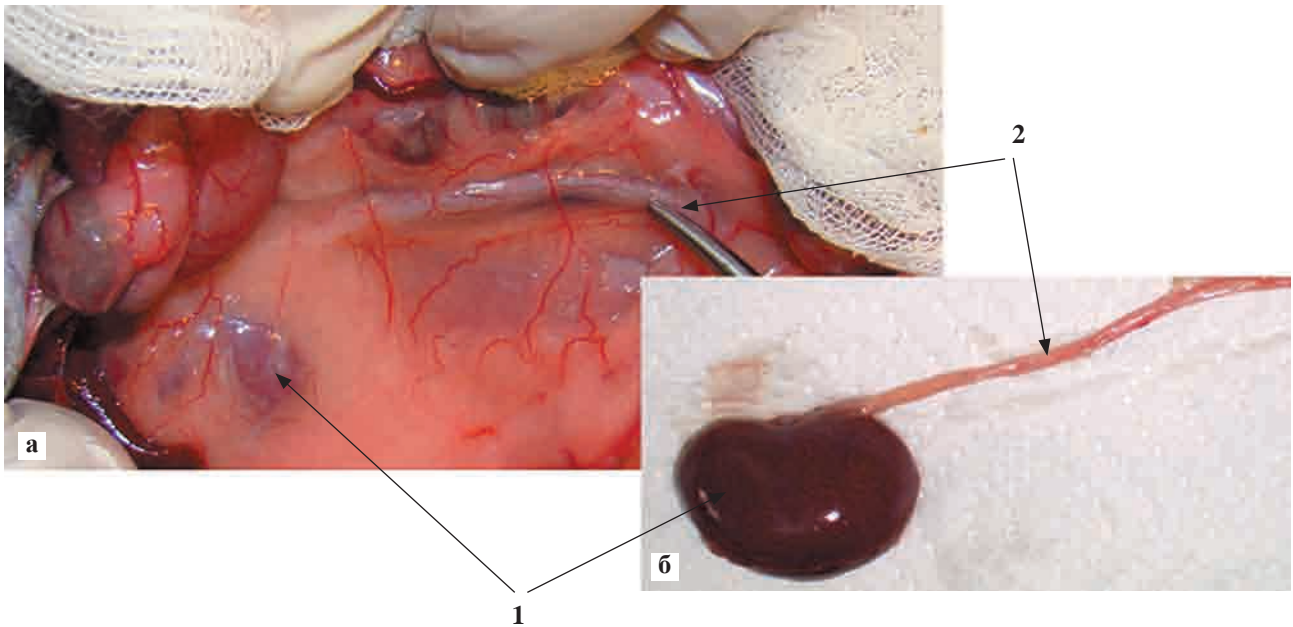


Рис. 3. Животное основной группы на 30-е сутки: а – операционная картина; б – эксплантированная почка. Спаечный процесс отсутствует, правое подпеченочное пространство свободно, визуализируется неувеличенная правая почка (1), intactный правый мочеточник (2).

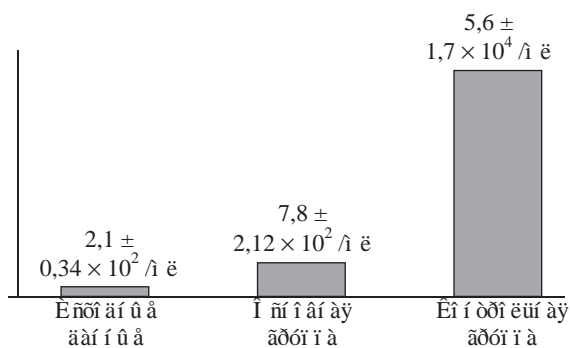


Рис. 4. Цитограмма мочи на 30-е сутки стентирования в сравнении с исходными данными

рого образованы остаточными участками коркового вещества, истонченными до 3 мм и расширенными чашечно-лоханочными структурами (рис. 1). Просветы их заполнены слизеобразным мутным желтовато-серым содержимым. Фиброзная капсула

непрозрачная, утолщена, снимается с поверхности почек с трудом.

В основной группе макроскопических признаков последствий нарушений уродинамики, ретенционных изменений мочевыводящих путей и почечных канальцевых структур не выявлено.

При микроскопическом исследовании в контрольной группе выявлены типичные изменения, обусловленные мочевиной гипертензией. В корковом веществе распространены дилатационные изменения канальцев, в наибольшей степени собирательных трубочек и дистальных канальцев, с резким уплощением их эпителия, в просветах большинства канальцев содержатся белковые цилиндры (рис. 4, а, б). Сохранившиеся проксимальные канальцы с выраженной гидропической дистрофией эпителия. В интерстиции выражены диффузно-очаговые склеротические изменения с вовлечением капсул части клубочков, коллапсом мочевых пространств почечных телец,

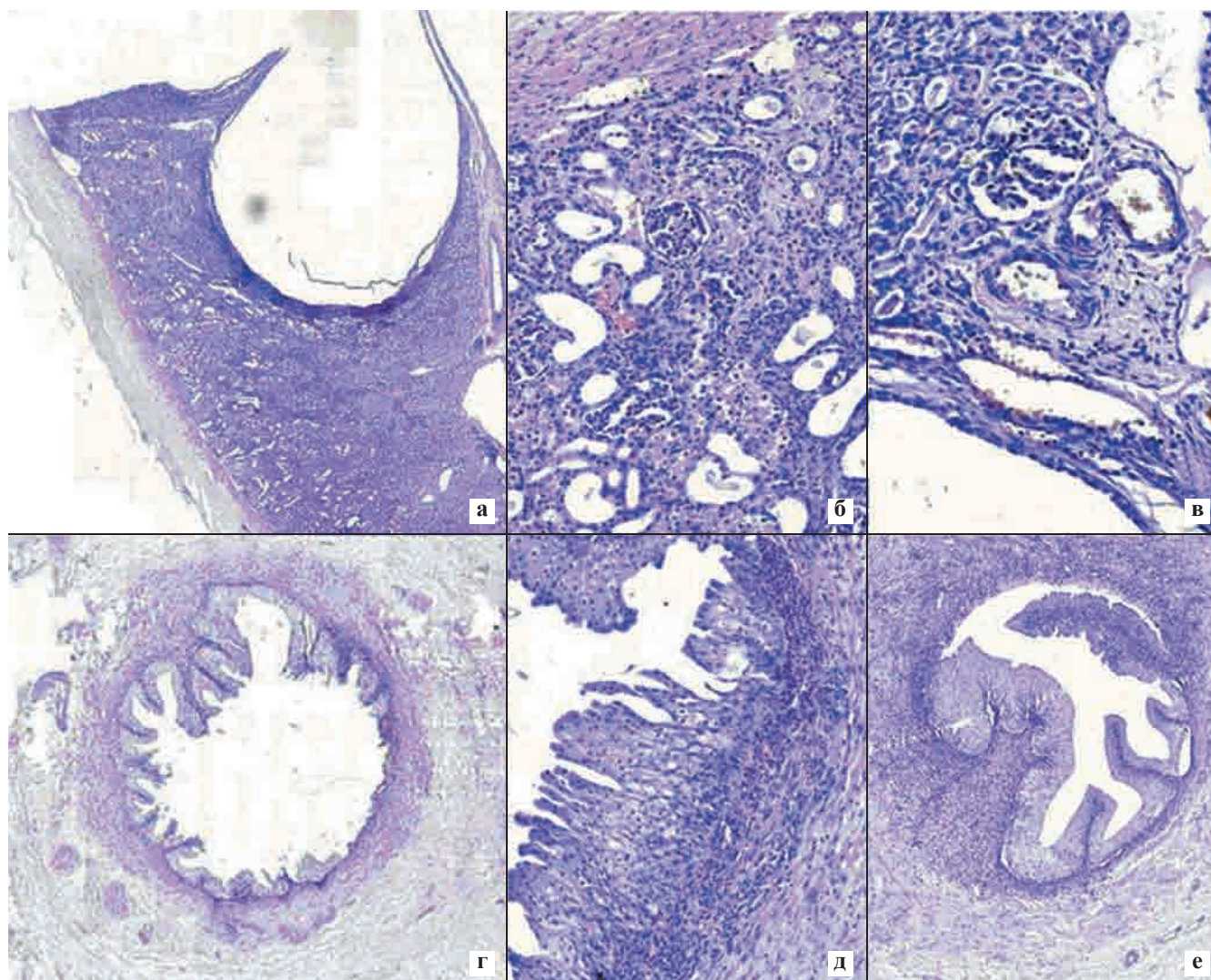


Рис. 5. Общая картина изменений структуры почек (а, б, в) и мочеточников (г, д, е) на 30-е сутки в контрольной группе. Окр. гематогксилином и эозином. а – $\times 20$, б – $\times 200$, в – $\times 250$, г – $\times 200$, д – $\times 300$, е – $\times 150$ (пояснения в тексте)

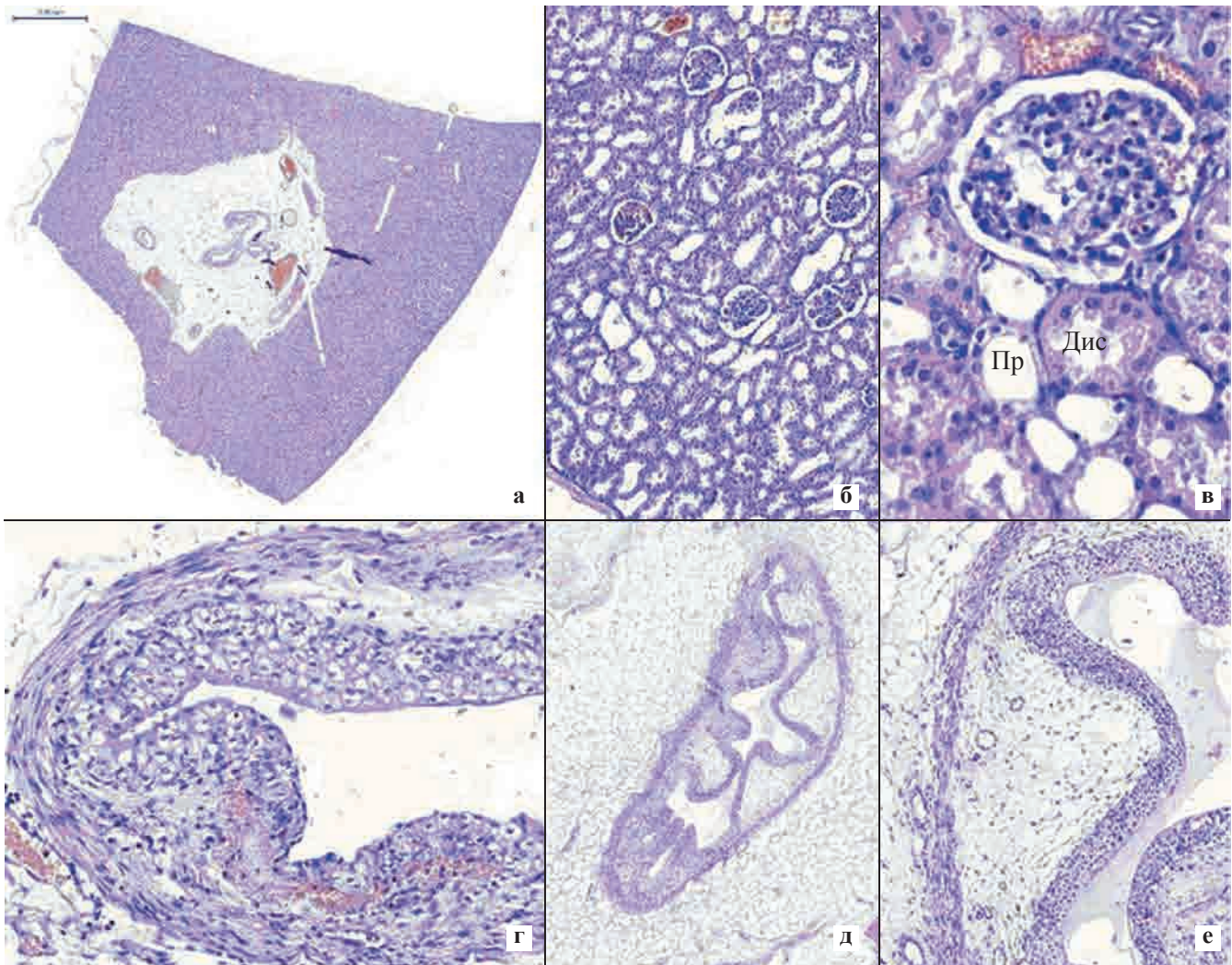


Рис. 6. Общая картина изменений структуры почек (а, б, в), лоханки (г) и мочеточника (д, е) на 30-е сутки в основной группе. Окр. гематоксилином и эозином. а – $\times 20$, б – $\times 100$, в, г, е – $\times 400$, д – $\times 50$ (пояснения в тексте)

очагами лимфоидной инфильтрации. Капсула почек утолщена, сращена с участками фиброзных изменений паренхимы коркового вещества. В наибольшей степени изменения выражены в мозговом веществе, которое к 30-м суткам эксперимента практически полностью атрофировано, остаточные канальцевые структуры резко дилатированы, заполнены белковыми цилиндрами. Стенки дилатированных чашечно-лоханочных структур представлены истонченным соединительно-тканым слоем, резко уплощенным, потерявшим переходно-клеточную организацию эпителием (рис. 4, в).

При морфологическом исследовании в контрольной группе выявлена выраженная в сравнении с исходными данными степень расширения мочеточников, средние диаметры просвета которых достигали 1,5 мм. Контуры просветов неровные за счет участков истончения переходного эпителия и, напротив, участков гиперпластических разрастаний (рис. 4, г). Слизистая оболочка с очагами эрозивных дефектов, в поверхностных слоях собствен-

ной пластинки определяются множественные очаги хронического активного воспаления со значительной примесью в инфильтратах эозинофильных лейкоцитов (рис. 4, д). В отдельных участках гиперпластические разрастания в краях эрозивных дефектов со слабой эпителизацией достигают значительной степени с образованием пролабирующих в просвет длинных складок, фибро-эпителиальных истинных и псевдососочковых структур (рис. 4, е).

В основной группе при морфологическом исследовании не выявлено существенных изменений, которые могли бы быть обусловлены нарушениями проходимости мочевыводящих путей и мочевой гипертензией. Внешне почки имели обычный вид, фиброзная капсула снималась легко, поверхность почек гладкая, на разрезах четко визуализируются корковое и мозговое вещество.

При гистологическом исследовании подтверждено отсутствие значимых негативных эффектов имплантации экспериментального стента в основной группе животных.

Структура паренхимы почек сохранена, распределение и общая структура элементов коркового и мозгового вещества при обзорном исследовании практически не отличаются от интактной картины. Изменения в фиброзно-жировой ткани почечного синуса не выявлены, сосудистые образования без изменений степени кровенаполнения и без структурных изменений стенок (рис. 5, а). На гистологических срезах почечная лоханка спавшаяся вследствие опорожнения при вырезке материала, толщина стенки равномерная.

При гистологическом исследовании в корковом веществе выявлены минимальные изменения канальцевых структур, которые могут быть обусловлены мочевиной гипертензией, в виде расширения просветов отдельных дистальных канальцев и части петель нефронов с уплощением эпителия. Значимых признаков дистрофических изменений эпителия не выявлено. Почечные тельца имели интактную структуру. В большей степени изменены структуры мозгового вещества в виде равномерного умеренного расширения дистальных отделов собирательных трубочек с уплощением их эпителия. Однако при этом в большинстве канальцевых структур отсутствовали скопления белковых масс в просветах с образованием цилиндров (рис. 5, б, в).

Стенка лоханки почек обычного строения, с равномерной толщиной и четкой стратификацией переходного эпителия, в собственной пластинке наблюдались очаги полнокровия. Воспалительные изменения и нарушение целостности слизистой оболочки в основной группе на 30-е сутки эксперимента не обнаружены (рис. 5, г).

Просветы мочеточников на поперечных разрезах складчатые, слизистая оболочка в основном с гладким контуром, равномерной толщиной переходного эпителия, имеющего четкую стратификацию слоев. Нарушений целостности эпителиального пласта не выявлено ни в одном случае. Отмечается некоторая разрыхленность и отечный вид собственной пластинки в местах прилегания к стенту, однако воспалительная инфильтрация отсутствует (рис. 5, д, е).

При морфологическом исследовании на сроке 30 суток в контрольной группе с применением полиуретанового стента выявлены изменения, обусловленные нарушениями уродинамики и мочевиной гипертензией, вплоть до гидронефротической трансформации почек с субтотальной атрофией мозгового вещества, распространенными дилатационными изменениями канальцев, воспалительно-склеротическими изменениями в строме. В мочевых путях на сроке до 30 суток сохраняются признаки контактного повреждения слизистой оболочки в местах расположения стентов в виде эрозий, активного хронического воспаления, гиперпластических изменений эпителия.

В основной группе на сроке 30 суток эксперимента выявлены минимальные изменения, обусловленные мочевиной гипертензией, в виде очаговой умеренной дилатации канальцевых структур преимущественно дистального уровня (дистальных канальцев в корковом веществе и собирательных трубочек в мозговом). Изменения стенок мочевыводящих путей (лоханки и мочеточников) ограничены умеренным отеком собственной пластинки слизистой в местах контакта с поверхностью стентов при сохранной поверхности слизистых оболочек и отсутствии признаков воспаления.

Учитывая характер и, что более важно, сроки развития системной воспалительной реакции, ее причиной является не операционная травма и (изначально) не вид имплантированного стента, а формирование обструктивной уropатии с гидронефротической трансформацией почки у животных контрольной группы со второй недели исследования, как результат окклюзии полиуретанового стента. Наличие асептического паранефрита с развитием спаечного процесса в брюшной полости зарегистрировано у всех животных контрольной группы.

Локальные воспалительные изменения обусловлены как характером материала, так и конструктивными особенностями стентов. Площадь поверхности полиуретанового стента, контактирующей с мочеточником по причине практически сплошной стенки (есть 4 перфорационных отверстия 0,0036") составляет около 240 мм², аналогичные показатели у экспериментального стента – 60 мм². Большие воспалительные изменения в моче животных контрольной группы наряду с меньшим внутренним просветом (внутренний диаметр полиуретанового стента в 1,6 раза, площадь просвета в 2,5 раза меньше таковых экспериментального стента) приводят к преципитации солей на стенках, ранней обструкции стента и, как следствие, развитию обструктивной уropатии. Ретенционные изменения (нарушения локального кровотока, пиело-тубулярный рефлюкс, мочевиная инфильтрация), замыкая «порочный круг», усиливают воспалительные изменения в почке и верхних мочевых путях. Лучшие дренажные свойства экспериментального стента обусловлены не только большим соотношением внутренний диаметр/длина, но и отсутствием сплошной стенки. Последние обстоятельства наряду с сегментарностью дренирования обеспечивают интактность проксимального отрезка мочеточника у животных основной группы, что проявилось минимальными морфологическими изменениями и сохранением перистальтики при выведении из эксперимента. Данный факт может иметь положительное значение в снижении риска восходящей (рефлюкс) инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Использование полиуретановых стентов сопровождается как воспалительными изменениями мочи, так и системным воспалительным ответом в виде лейкоцитоза крови с изменением лейкоформулы. При применении экспериментального стента не отмечается системной воспалительной реакции, а асептическая пиурия достоверно ниже контроля.
2. Дренирование почки внутренним полиуретановым стентом в эксперименте в течение 30 суток не обеспечивает адекватного оттока мочи, что сопровождается явлениями уростаза вплоть до развития уретерогидронефроза, и подтверждается как макроскопически, так и гистологически. Сегментарное дренирование почки экспериментальным стентом не выявляет обструктивной нефропатии и дилатационных изменений верхних мочевых путей.
3. Применение полиуретановых стентов в течение месяца приводит к альтеративно-пролиферативным изменениям слизистой мочеточника, сопровождающимся лейкоцитарной инфильтрацией и склеротическими изменениями его стенки и периуретеральных тканей. Использование экспериментального стента в эти сроки сопровождается минимальными микроскопическими изменениями мочеточников в месте стояния стентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. и др.* Виды стентирования мочеточника после контактной уретеролитотрипсии // *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии (Москва, 4–6 июня 2008)*. М., 2008. С. 126–127.
2. *Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др.* Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // *Урология*. 2008. № 3. С. 3–9.
3. *Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Газимиев М.А. и др.* Стенты мемокат (МЕМОКАТН) в лечении обструктивных заболеваний мочевых путей // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011. Т. 6. № 2. С. 227–231.
4. *Гулиев Б.Г.* Реконструктивные операции при органической обструкции верхних мочевыводящих путей: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008.
5. *Дорончук Д.Н., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В.* Оценка качества жизни больных мочекаменной болезнью в зависимости от метода дренирования верхних мочевыводящих путей // *Урология*. 2010. № 2. С. 14.
6. *Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Давранов А.Ж.* Паллиативное дренирование верхних мочевых путей при опухолевой обструкции мочеточников // *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии*. 2006. № 2. С. 17–19.
7. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Корниенко С.И. и др.* Улучшение качества жизни пациентов с внутренними стентами путем изменения их формы // *Урология*. 2011. № 2. С. 7–13.
8. *Мудрая И.С.* Функциональные состояния верхних мочевых путей при урологических заболеваниях: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
9. *Синякова Л.А.* Осложнения лучевой терапии рака шейки матки. Методы дренирования мочевых путей при постлучевых повреждениях мочеточников // *Материалы III конгресса Российского общества онкоурологов*. М., 2008.
10. *Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Румянцев А.А. и др.* Выбор способа дренирования мочевыводящих путей // *Урология*. 2011. № 2. С. 3–7.
11. *Чепуров А.К., Зенков С.С., Мамаев И.Э. и др.* Влияние длительного дренирования верхних мочевых путей мочеточниковыми стентами на функциональные способности почки // *Андрология и генитальная хирургия*. 2009. С. 171–172.
12. *Чепуров А.К., Зенков С.С., Мамаев И.Э. и др.* Роль инфицирования верхних мочевых путей у больных с длительным дренированием мочеточниковыми стентами // *Андрология и генитальная хирургия*. 2009. С. 173.
13. *Чигоряев В.К., Гудков А.В., Давыдов В.А. и др.* Критерии определения сроков удаления стентов после операций по поводу гидронефроза // *Сибирский медицинский журнал*. Томск, 2008. Т. 23. № 2. С. 63–65.
14. *Al-Kandari A.M., Al-Shaiji T.F., Shaaban H. et al.* Effects of proximal and distal ends of double-J ureteral stent position on postprocedural symptoms and quality of life: a randomized clinical trial // *J. Endourol*. 2007. Vol. 21. P. 698–702.
15. *Auge B.K., Sarvis J.A., L'Esperance J.O. et al.* Practice patterns of ureteral stenting after routine ureteroscopic stone surgery: A survey of practicing urologists // *J. Endourol*. 2007. Vol. 21. P. 1287–1291.
16. *Borin J.F., Melamud O., Clayman R.V.* Initial experience with full-length metal stent to relieve malignant ureteral obstruction // *J. Endourol*. 2006. Vol. 20. P. 300.
17. *Chew B.H., Knudsen B.E., Nott L. et al.* Pilot study of ureteral movement in stented patients: First step in understanding dynamic ureteral anatomy to improve stent discomfort // *J. Endourol*. 2007. Vol. 21. P. 1069–1075.
18. *Evangelos N., Liatsikos A., Dimitrios Karnabatidis B. et al.* Metal stents in the urinary tract. EAU-EBU Update series 5 (2007). P. 77–88.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРОВКОВОПОДОБНЫХ КЛАСТЕРОВ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ МОНОСЛОЯ ПРОТОКОВОГО ЭПИТЕЛИЯ

*Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н.,
Зайденов В.А., Пушкова И.А.*

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

Монослой протоковых клеток поджелудочной железы новорожденного кролика при культивировании в бессывороточной среде структурно видоизменялся, формируя по истечении двухнедельного срока трехмерные островковоподобные кластеры. Основные типы островковых клеток (β - и α -клетки), ранее не выявляемые в однослойных культурах, идентифицировались в островковоподобных кластерах методом иммуногистохимии. Происхождение этих эндокринных клеток, их вероятные предшественники являются предметом обсуждения.

Ключевые слова: монослой протоковых клеток, островковоподобные кластеры, прогениторные клетки, нестин.

FEATURES OF ISLET-LIKE CLUSTERS GENERATION IN PANCREATIC DUCTAL CELL MONOLAYER CULTURING

*Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Baranova N.V., Skaletskiy N.N.,
Zaydenov V.A., Pushkova I.A.*

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

Newborn rabbit pancreatic cell monolayer was obtained as we described earlier. The cultivated epithelial cells were shown by immunofluorescence to express special ductal marker CK19 and were insulin- and glucagon-negative for 10–15 days. A few fusiforms of nestin-positive cells were found in monolayer. Over 2 weeks in serum-free medium the plaques of epithelial cells became crowded and formed 3-dimensional structures – islet-like clusters. Islet-like clusters contain some insulin- and glucagon-positive cells recognized by immunohistochemistry staining. Pancreatic endocrine cell generation in 3-dimensional structures is discussed.

Key words: pancreatic ductal cell monolayer, islet-like clusters, nestin.

Как известно, неогенез β -клеток островков поджелудочной железы представляет процесс образования новых инсулиноцитов из клеток-предшественников. По классическим представлениям, основным кандидатом на эту роль является эпителий панкреатических протоков [3–6, 11, 13]. Однако какие конкретно фенотипические характеристики имеют клетки-предшественники, какие специальные маркеры они экспрессируют, до сих пор окончательно не выяснено.

В последние годы прогениторность панкреатической ткани часто связывают с экспрессией нестина – белка промежуточных филаментов цитоскелета, признанного маркера нейродифференцировки [10, 16–18]. Но существует и другое мнение, согласно которому нестин-позитивные клетки являются скорее прогениторами клеток мезенхимального происхождения (в частности, эндотелия), чем β -клеток [6, 9, 11]. Таким образом, на сегодняшний день данные о прогениторных клетках поджелудоч-

Статья поступила в редакцию 26.04.12 г.

*Контакты: Баранова Наталья Владимировна, научный сотрудник лаборатории клеточной трансплантации
Тел. 8 (499) 190-42-66, e-mail: BarnatS@yandex.ru*

ной железы противоречивы, и вопрос остается открытым.

Ранее мы сообщали о получении из поджелудочной железы новорожденного кролика однослойных культур протокового эпителия, экспрессирующего специальный маркер цитокератин-19 [1]. В настоящей работе мы исследовали возможность дифференцировки протокового эпителия в условиях депривации (культивирование в бессывороточной среде) и попытались определить фенотип возможных предшественников островковых клеток доступными нам методами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Однослойные культуры протокового эпителия получали по описанной ранее методике [1]. Начиная с восьмого дня культивирование проводилось в среде 199 без добавления сыворотки.

Для выявления белков цитоскелета 12-суточные культуры фиксировали охлажденным метанолом в течение 10–20 минут при температуре -18°C .

Для определения в монослое инсулинопозитивных и глюкагонопозитивных клеток использовали фиксацию 5% формалином в течение 20 минут при комнатной температуре.

Цитокератин-19, нестин, инсулин и глюкагон выявляли непрямой метод, используя моноклональные антитела к цитокератину-19 (Novocastra), к инсулину (Sigma), к глюкагону (Sigma) и поликлональные антитела к нестину фирмы Abscam. В качестве вторых антител использовали антимышьи моноклональные антитела (Sigma), меченные FITC, и поликлональные козы антитела против иммуноглобулинов кролика, меченные Alexa (Invitrogen). Иммунофлуоресцентное исследование проводили с помощью люминесцентного микроскопа Nikon eclipse 50.

Исследование трехмерных островковоподобных кластеров проводили следующим образом. Культуральную жидкость с взвешенными в ней структурами переносили из культурального флакона в коническую пробирку, центрифугировали в течение 2 минут при 800 оборотах в минуту, супернатант удаляли, и кластеры, представленные в осадке, фиксировали в жидкости Буэна. Материал заливали в парафин, и срезы толщиной 4 мкм подвергали иммуногистохимическому окрашиванию по классической методике с пероксидазой хрена и использованием соответствующих антител для выявления основных типов островковых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Монослой протокового эпителия окончательно формировался к 10–12-му дню культивирования и

был представлен в основном клетками полигональной формы. Отдельные фибробластоподобные клетки выявлялись на периферии пластинки монослоя, а также и среди типичных эпителиальных клеток.

Иммуногистохимическое окрашивание антителами к цитокератину-19 показало, что монослой окрашивался полностью (рис. 1). При этом в цитоплазме клеток наблюдалось тонкофибрилярное свечение. Выявление в монослое клеток, экспрессирующих нестин, продемонстрировало лишь одиночные иммунопозитивные клетки. Эти клетки имели, как правило, вытянутую веретенообразную форму и были локализованы как на периферии монослоя, так и разбросаны по пласту эпителиальных клеток (рис. 2). Подобную форму нестин-позитивных клеток описывают и другие авторы [6, 9, 18]. Однако далеко не все фибробластоподобные клетки, наблюдаемые нами в монослое, окрашивались антителами к нестину. Если фибробластоподобные клетки в той или иной степени были представлены во всех зонах монослоя, то нестин-позитивные клетки выявлялись лишь в 20–25% таковых.

Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину и глюкагону не выявляло иммунопозитивных клеток в монослое в течение всего срока наблюдения (до 15 дней), т. е. дифференцировки протоковых клеток в островковые мы не наблюдали. Однако по истечении двухнедельного срока культивирования были зафиксированы события, связанные со структурными изменениями пластинки монослоя. Эти изменения выражались в постепенном сжатии пласта, сопровождающимся видимым сокращением площади поверхности, и в дальнейшем в формировании трехмерной структуры, так называемого островковоподобного кластера (рис. 3). Проведенное нами иммуногистохимическое исследование данных структур показало наличие в их составе основных типов островковых клеток – β - и α -клеток (рис. 4, 5). Специализированные эндокринные клетки были представлены в подавляющем большинстве полученных нами кластеров (более 80%). При этом β -клетки были представлены количественно более значимо, нежели α -клетки. Так, если в отдельных кластерах мы обнаруживали от 1 до 25 β -клеток, то α -клетки были одиночными и выявлялись не во всех вышеназванных структурах. И те и другие типы островковых клеток обнаруживались как в поверхностных слоях кластеров, так и в их толще.

Формирование трехмерных структур островковых кластеров в литературе описано при культивировании монослоя панкреатического протокового эпителия поджелудочной железы человека и некоторых видов животных – свиньи, мыши, крысы [2, 7, 12, 15, 18]. При этом отмечалось, что необходимым требованием для эндокринной диффе-

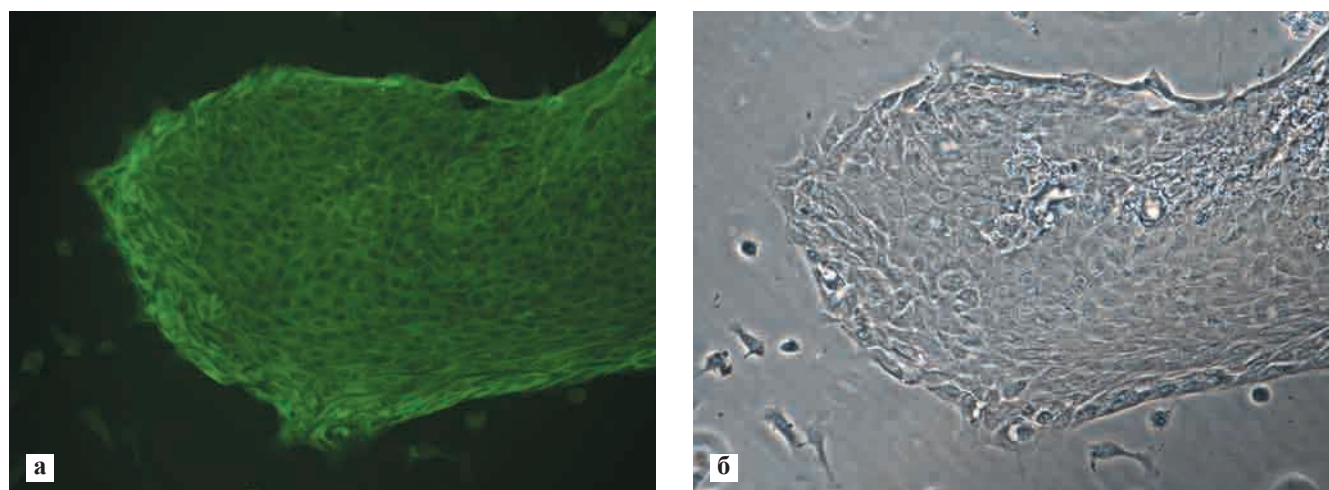


Рис. 1. Монослой протоковых клеток, 10 суток культивирования: а – экспрессия цитокератина-19; метод непрямой иммунофлуоресценции, $\times 200$; б – то же, фазовый контраст, $\times 200$

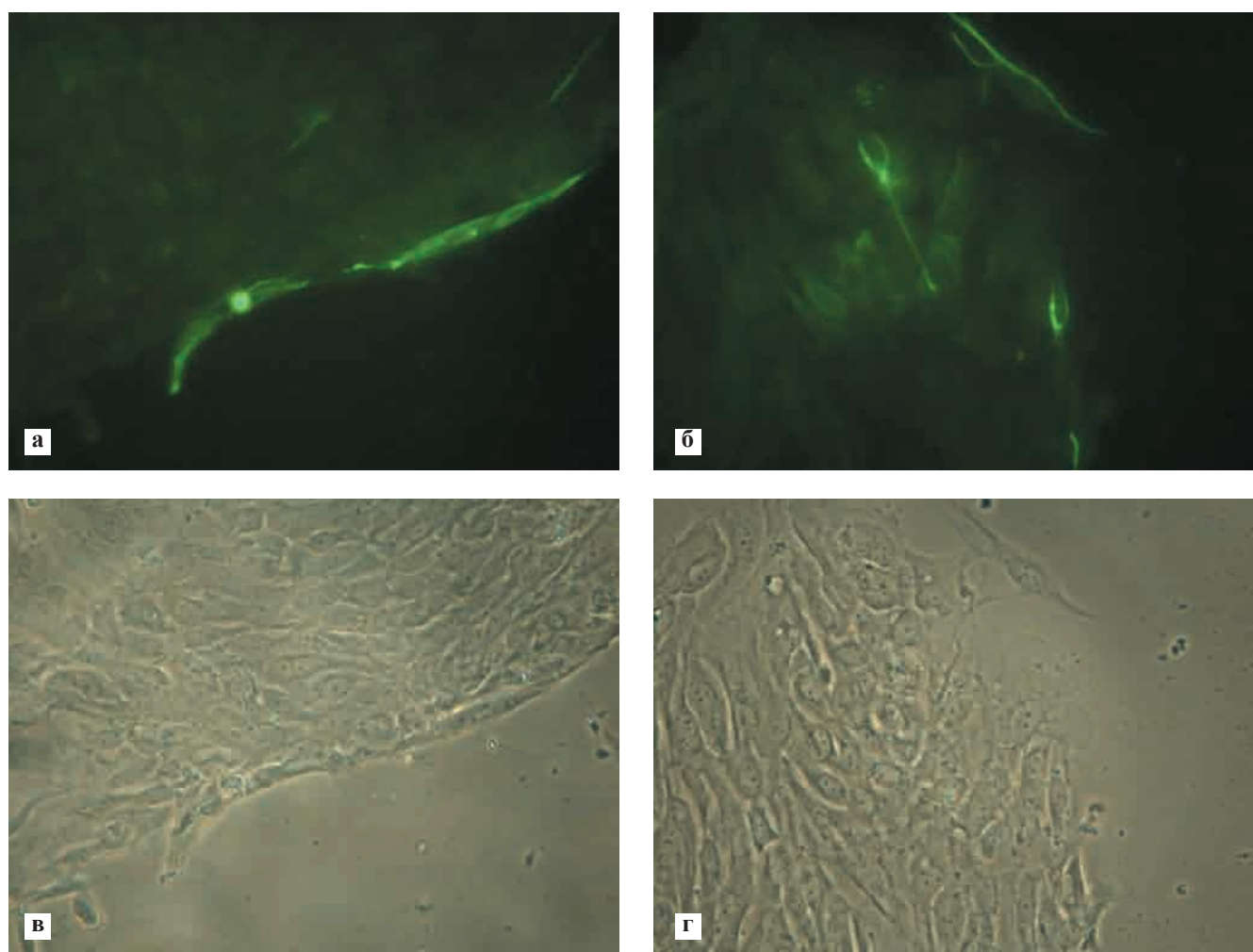


Рис. 2. Монослой протоковых клеток, 10 суток культивирования: а, б – окрашивание антителами к нестину, $\times 400$; в, г – то же, фазовый контраст, $\times 400$

ренцировки протокового эпителия являлось культивирование в бессывороточной среде [6, 16]. Однако, по нашему мнению, именно формирование трехмерных кластеров, сопровождающееся образованием новых межклеточных контактов, яви-

лось, возможно, важнейшим пусковым моментом дифференцировки протокового эпителия в эндокринные островковые клетки. По-видимому, данный феномен объясняется тем, что островковая архитектура крайне важна для слаженного осу-



Рис. 3. Структурные изменения монослоя на разных сроках культивирования: а – 12 суток инкубации, $\times 100$; б – 15 суток инкубации, $\times 100$; в – 17 суток инкубации, $\times 100$

ществления функций входящих в состав островка клеток [8].

Сопоставляя данные, полученные нами при изучении монослоя протокового эпителия ПЖ новорожденного кролика и клеточного состава сформированных монослоем трехмерных структур, и учи-

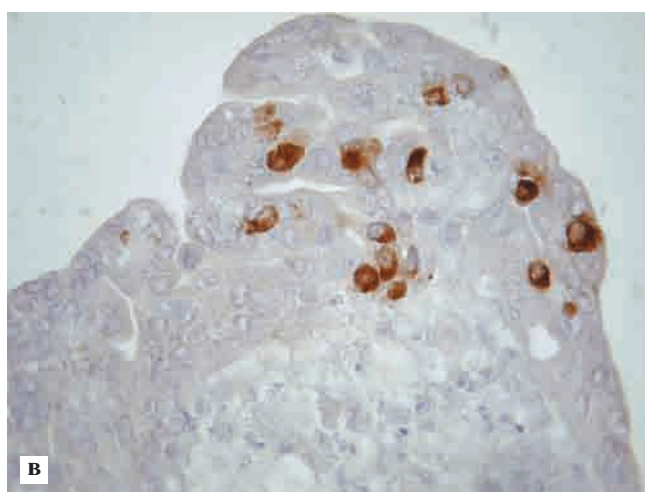
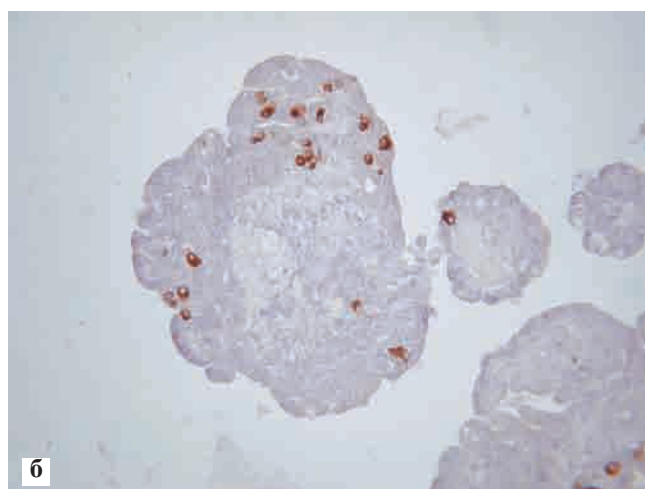
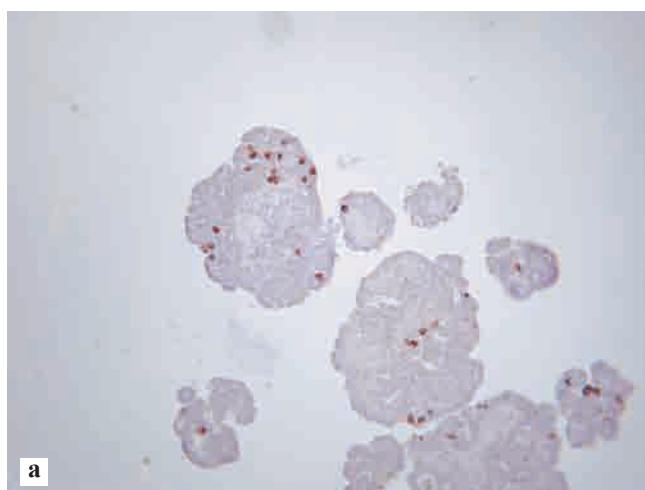


Рис. 4. β -клетки в островкоподобных кластерах. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину (а – $\times 200$, б – $\times 400$, в – $\times 1000$)

тывая тот факт, что островковые клетки в культивируемом монослое изначально не выявлялись, можно сделать вывод о том, что в процессе структурных изменений происходила дифференцировка протокового эпителия в эндокринные клетки. Исходя из того, что количество клеток в отдельных пластин-

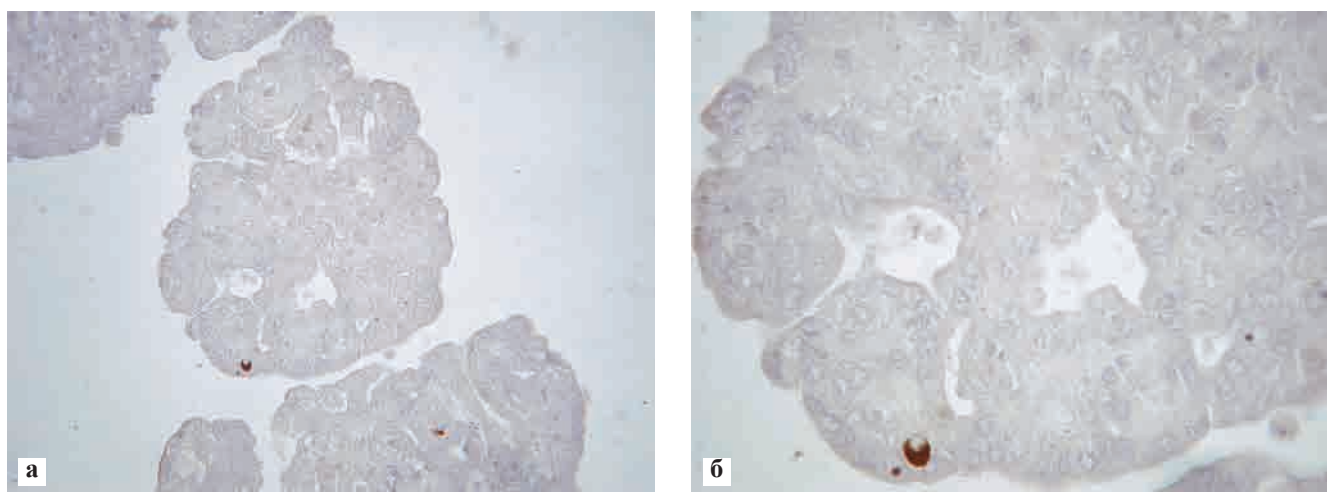


Рис. 5. α -клетки в островкоподобных кластерах. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к глюкагону (а – $\times 400$, б – $\times 1000$).

как монослоя, как было показано нами ранее [1], достигало нескольких сотен, непосредственно в процесс дифференцировки в описанных нами условиях вовлекается, по-видимому, лишь незначительная часть популяции панкреатических клеток (1–10%). Являются ли именно нестин-позитивные клетки, обнаруживаемые в монослое, предшественниками островковых клеток, пока выяснить не удалось. Нестин-позитивные клетки обнаруживались нами лишь в 20–25% наблюдаемых зон, тогда как специализированные эндокринные клетки выявлялись в большинстве сформированных кластеров. Количество островковых клеток в кластерах и нестин-позитивных клеток в монослое также было несопоставимо. Возможно, неогенез островковых клеток происходит как в результате дифференцировки нестин-позитивных клеток, так и путем трансдифференцировки типичных протоковых клеток [11, 14]. Поскольку мы наблюдали тотальное окрашивание монослоя антителами к цитокератину-19 (все клетки монослоя, в том числе и фибробластоподобные, экспрессировали этот специальный маркер протокового эпителия) и лишь незначительная часть фибробластоподобных клеток была при этом иммунопозитивна к нестину, можно предположить, что нестин-позитивные клетки в нашем случае представляли некую субпопуляцию клеток протокового эпителия. Вопрос о возможной коэкспрессии нестина и цитокератина-19 клетками панкреатического протокового эпителия требует дальнейшего более глубокого изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали проведенные нами исследования, культивирование в бессывороточной среде монослоя панкреатических протоковых клеток новорож-

денного кролика приводило к формированию трехмерных островкоподобных кластеров. Иммуногистохимическое исследование выявляло в данных структурах основные типы островковых клеток. Неогенез β - и α -клеток, ранее не распознаваемых в монослое, может быть связан как с дифференцировкой субпопуляции протоковых клеток, экспрессирующих нестин, так и с трансдифференцировкой типичного протокового эпителия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курсанова Л.А., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н. и др. Поджелудочная железа новорожденных кроликов как источник прогениторных клеток // Вестн. транспл. и искусств. органов. 2011. № 1. С. 61–64.
2. Banerjee M., Bhonde R.R. Islet generation from intra islet precursor cells of diabetic pancreas: *in vitro* studies depicting *in vivo* differentiation // J.O.P. 2003. Vol. 4 (4). P. 137–145.
3. Basta G., Racanicchi L., Mancuso F. et al. Neonatal pig pancreatic duct-derived insulin-producing cells: preliminary *in vitro* studies // Transplant Proc. 2004. Vol. 36 (3). P. 609–611.
4. Bonner-Weir S., Inada A., Yatoh S. et al. Transdifferentiation of pancreatic ductal cells to endocrine beta-cells // Biochem. Soc. Trans. 2008. Vol. 36 (Pt 3). P. 353–356.
5. Dodge R., Loomans C., Sharma A., Bonner-Weir S. Developmental pathways during *in vitro* progression of human islet neogenesis // Differentiation. 2009. Vol. 77 (2). P. 135–147.
6. Gao R., Ustinov J., Pukkinen M.A. et al. Characterization of endocrine progenitor cells and critical factors for their differentiation in human adult pancreatic cell culture // Diabetes. 2003. Vol. 52 (8). P. 2007–2015.
7. Kawakami M., Hirayama A., Tsuchiya K. et al. Promotion of beta-cell differentiation by the alkaloid conophylline in porcine pancreatic endocrine cells // Biomed Pharmacother. 2010. Vol. 64 (3). P. 226–231.

8. Kelly C., Mc Clenaghan N.H., Flatt P.R. Role of islet structure and cellular interactions in the control of insulin secretion // *Landes Bioscience*. 2011. Vol. 3 (2). P. 41–47.
9. Lardon J., Rooman I., Bouwens L. Nestin expression in pancreatic stellate cells and angiogenic endothelial cells // *Histochem. Cell Biol.* 2002. Vol. 117 (6). P. 535–540.
10. Mari-Engler S.S., Correa-Giannella M.L., Labriola L. et al. Co-localization of nestin and insulin and expression of islet cell markers in long-term human pancreatic nestin-positive cell cultures // *J. Endocrinol.* 2004. Vol. 183 (3). P. 455–467.
11. Paris M., Tourrel-Cusin C., Plachot C. Ktorza A. Review: Pancreatic b-cell. Neogenesis revisited // *Experimental Diab. Res.* 2004. Vol. 5. P. 111–121.
12. Seo M.K., Sun C.L., Kim J.W. et al. Repeated gene transfection impairs, the engraftment of transplanted porcine neonatal pancreatic cells // *Diabetes Metab. J.* 2011. Vol. 35 (1). P. 72–79.
13. Shimoda M., Chen S., Noduchi H. et al. Neurogenic differentiation of cytokeratin 19-positive human pancreatic nonendocrine cells into insulin-producing cells // *Transplant. Proc.* 2010. Vol. 42 (6). P. 2071–2074.
14. Soria B. *In vitro* differentiation of pancreatic beta-cells // *Differentiation*. 2001. Vol. 68 (4–5). P. 205–219.
15. Yao Z.X., Qin M.L., Liu J.J. et al. *In vitro* cultivation of human fetal pancreatic ductal stem cells and their differentiation into insulin-producing cells // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10 (10). P. 1452–1456.
16. Zhang L., Hong T.-P., Hu J. et al. Nestin-positive progenitor cells isolated from human fetal pancreas have phenotypic markers identical to mesenchymal stem cells // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11 (19). P. 2906–2911.
17. Zulewski H. Pancreatic stem cells – a new therapeutic option for the treatment of type1 diabetes mellitus? // *Ther. Umsch.* 2002. Vol. 59 (11). P. 599–602.
18. Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J. et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. № 3. P. 521–533.

СПОСОБЫ ПЛАСТИКИ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ С АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ГРЫЖАМИ (ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Богдан В.Г.¹, Гаин Ю.М.²

¹ Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

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

Разработана комплексная технология получения биологического трансплантата с мезенхимальными стволовыми клетками из жировой ткани. Представлены первые клинические случаи успешного выполнения пластики обширных дефектов передней брюшной стенки с применением трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани, дифференцированными в фибробластном направлении. Дальнейшее использование предложенного метода пластики будет способствовать расширению сферы применения клеточных технологий в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: послеоперационная грыжа, мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани человека, клеточная аутоотрансплантация.

AUTOTRANSPLANTATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS FROM ADIPOSE TISSUE – INNOVATIVE PATHOGENETIC METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INCISIONAL HERNIAS (FIRST CASES REPORT)

Bogdan V.G.¹, Gain Y.M.²

¹ Military-medical faculty in Belorussian State Medical University

² Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education

In the article a complex technology of receiving a biological transplant with autologous mesenchymal stem cells from the adipose tissue is presented. Possibility of successful clinical performance of reconstruction of extensive defects of anterior belly wall with the use of a multicomponent biological transplant with autologous mesenchymal stem cells from the adipose tissue, differentiated in the fibroblast direction is shown. The use of the proposed method of plasticity promotes the improvement of quality of surgical treatment, expands the scope of cellular technologies in practical health care, improves the patients quality of life in the postoperative period.

Key words: incisional hernia, human mesenchymal stem cells of adipose tissue, cell autotransplantation.

Применение сетчатых имплантатов лишь в определенной степени позволило решить проблему послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ): повысить эффективность пластики и снизить уровень

рецидивов заболевания. Вынужденная необходимость нахождения хирургической сетки в зоне пластики является причиной существования активной и длительной воспалительной реакции в окружаю-

Статья поступила в редакцию 28.04.12 г.

Контакты: Богдан Василий Генрихович; к. м. н., доцент, полковник м/с, заместитель начальника кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинского факультета в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Тел. +375-29-772-59-62, e-mail: bogdan-5@mail.ru

щих тканях, с развитием местных ретенционных и инфекционных осложнений вплоть до отторжения эндопротеза, приводит к чрезмерному новообразованию коллагена с формированием мощного и малоподвижного фиброзного слоя с деформацией имплантата, снижению качества жизни пациента из-за болевого синдрома [9, 11, 13].

Предполагаемая концепция по решению данной проблемы сводится к следующим положениям: разработка новых способов реконструкции без использования синтетических материалов, снижение активности и уменьшение длительности воспалительной реакции при аллопротезировании, стимуляция репаративных процессов и синтез полноценной соединительной ткани в зоне герниопластики.

Перспективным направлением для реализации представленных задач является создание композиционных биологических трансплантатов, состоящих из опорной (сетка) и (или) внеклеточной матрицы с включением алло- или аутогенных клеток, культивированных *in vitro* с возможностью воздействия на основные патологические звенья [13]. Так, S. Kyzer с соавт. в условиях эксперимента установил положительное влияние на процессы регенерации сетки на основе полигликолевой кислоты с фиксированными на них фибробластами [17]. Исследованиями М.А. Continenza, М. Karpischke и В.Н. Егиева с соавт. доказана возможность покрытия дермальными фибробластами различных вариантов полипропиленовых сеток *in vitro* с вероятностью их клинического использования в будущем [10, 15, 16]. По данным С. Langer и D. Weyhe с соавт., изучавших *in vitro* способность роста человеческих фибробластов, культивированных на хирургических имплантатах, поверхность полимера, его структура, состав и тип материала имеет существенное значение для биологической клеточной реакции и биосовместимости [18, 19]. В результате эксперимента, проведенного Е.А. Дубовой по имплантации полипропиленовых сеток, покрытых фибробластами, установлена более выраженная клеточная реакция (воспалительная и фибробластическая) с ранней инкорпорацией эндопротеза в ткани [8]. Работой С.В. Иванова с соавт. доказано, что трансплантация аллогенных эмбриональных фибробластов в зону пластики изолированно и при имплантации с сетками приводит к ускорению купирования воспалительной реакции, снижая риск образования сером, потенцирует процессы регенерации путем ускорения дифференцировки фибробластов, оказывает модифицирующее действие на структуру рубца, делая его сходным с апоневрозом [12]. Заслуживают внимания исследования А.А. Гостевского по разработке и изучению в эксперименте биологического протеза – полипропиленовой сетки, пропитанной коллагеновым гелем с культурой живых фетальных фибробластов, применение

которой способствовало формированию функционально полноценной регенераторной ткани, стимулированию роста и активности собственных фибробластов организма, сокращению сроков вживления трансплантата [7].

Учитывая этические проблемы использования эмбриональных тканей, а также опасность их применения из-за высокого риска малигнизации и инфицирования вирусными и иными агентами, развития иммунных осложнений и реакции отторжения, клетки постнатального происхождения рассматриваются как наиболее адекватный материал для клеточной трансплантации. Выбор в качестве клеточного компонента аутологичных мезенхимальных стволовых (стромальных) клеток (МСК) обоснован несколькими причинами: а) дополнительный пластический материал; б) высокий уровень продукции естественных стимуляторов репарации; в) возможность изменения функциональных характеристик клеток, учитывая нарушения метаболизма соединительной ткани у пациентов с ПОВГ [4–6, 14]. Наиболее востребованными для этой цели являются МСК, выделенные из жировой ткани (ЖТ), к дополнительным преимуществам которых, по нашему мнению, можно отнести: малоинвазивный способ забора материала, большой выход клеток при выделении, высокий пролиферативный потенциал, морфологическое и фенотипическое единство с культурами фибробластов, неспособность выступать в роли антиген-презентирующих клеток и инициировать развитие специфических иммунных реакций, экспрессия элементов внеклеточного матрикса и ростовых факторов. Проведенные нами экспериментальные исследования по комплексной оценке свойств клеток фибропластического дифферона с выбором клеточной составляющей и внеклеточного матрикса, разработкой методик предтрансплантационной подготовки с коррекцией функции клеток и технологии получения многокомпонентных биологических трансплантатов являются предпосылками для возможности использования МСК ЖТ в тканевой инженерии при различных способах клеточной трансплантации в лечении пациентов с ПОВГ больших и гигантских размеров [1–3, 5, 6].

ЦЕЛЬ

Представить первые клинические наблюдения применения аутооттрансплантации МСК ЖТ в лечении пациентов с послеоперационными вентральными грыжами больших и гигантских размеров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все мероприятия по клеточной дифференциации, наращивания клеточной массы и изготовле-

ния многокомпонентного биологического трансплантата с МСК ЖТ выполнены в лаборатории иммунологии и клеточных технологий ЦНИЛ ГУО «БелМАПО». Клиническое внедрение разработанной технологии реализовано по согласованию с Комитетом по этике на базе городского центра герниологии и бариатрической хирургии учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска с оформлением информированного согласия пациента на забор жировой ткани и выполнением трансплантации аутологичных МСК ЖТ.

Забор биологического материала у пациента с послеоперационной грыжей выполняли под местной инфильтрационной анестезией инцизионным способом с помещением фрагмента подкожной жировой клетчатки в объеме до 10 см³ в герметичный контейнер с транспортной средой и последующей его доставкой в течение ближайших 2 часов в лабораторию для выделения и культивирования МСК ЖТ¹.

Для выделения МСК ЖТ жировую ткань промывали, гомогенизировали и инкубировали с 0,075% раствором коллагеназы I типа в объемном соотношении 1:1 в фосфатном буферном растворе при 37 °С. Нейтрализацию фермента проводили равным объемом фосфатного буферного раствора, содержащего 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) [НИИ ЭИМ, Беларусь]. Полученные в результате обработки клетки отмывали, клеточный осадок ресуспендировали в культуральной среде DMEM с пониженным содержанием глюкозы – 1000 мг/мл (Sigma, США) с добавлением 10% ЭТС, 100 U/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 ммоль L-глутамин и высевали в концентрации 5×10^4 клеток на 1 см² в культуральные чашки [20]

Предтрансплантационная подготовка МСК ЖТ состояла из двух этапов. На этапе пролиферации культивирование МСК проводили в среде DMEM-LG, содержащей 20% обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, 2 ммоль L-глутамин, 50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл неомицина². По достижении культурами около 50% конfluence проводили дифференцировочный этап. Для этого дозатором удаляли полную питательную среду и добавляли среду для дифференцировки в фибробластном направлении, состоящую из DMEM-LG, 0,9% человеческой аутоплазмы, 10 нг/мл FGFβ, 10 нг/мл EGF, 10 нг/мл TGFβ1, 5 нг/мл TGFβ3, 2 ммоль L-глутамин, антибиоти-

ка (50 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл неомицина) и культивировали до достижения культурами 80–90% конfluence³.

В дальнейшем проводили подсчет количества МСК ЖТ, дифференцированных в фибробластном направлении, с оценкой их жизнеспособности в культуре, которая не должна была быть ниже 98%. Оценку фенотипа клеток выполняли путем исследования экспрессии поверхностных маркеров на проточном цитофлуориметре. Культуру МСК ЖТ, дифференцированных в фибробластном направлении, считали прошедшей фенотипический контроль при наличии относительного числа клеток, экспрессирующих маркер CD90 менее 10%, CD105 – не более 90%, CD44 – не более 90%, CD31, CD34 и CD45 – менее 5%.

Бактериологический контроль стерильности культуры МСК ЖТ проводили в специализированной микробиологической лаборатории, аттестованной для проведения исследований медико-биологических препаратов.

Для получения многокомпонентного биологического трансплантата с культурой аутологичных МСК ЖТ, дифференцированных в фибробластном направлении, к 10% раствору желатина, нагретому на водяной бане при 37 °С до полного растворения, добавляли физиологический раствор в равном объеме. Культуру МСК ЖТ разводили обогащенной тромбоцитами аутоплазмой в объеме, составляющем 20% от конечного объема геля, и добавляли к 5% раствору желатина. Полученный гель разводили физиологическим раствором до концентрации желатина 2,5% (по объему). Концентрация клеток в геле составляла не менее $1,5 \times 10^5$ /мл. Полученный биологический трансплантат в транспортном контейнере доставляли в клинику с проведением трансплантации в течение ближайших 2 часов.

Пластику дефекта передней брюшной стенки с использованием многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными МСК ЖТ, дифференцированными в фибробластном направлении, выполняли по двум вариантам.

Вариант 1. Вскрывали влагиалища прямых мышц живота по их медиальным краям в непосредственной близости от зоны смыкания переднего и заднего листков с последующей мобилизацией задних листков влагиалищ прямых мышц с обеих сторон и сшиванием противоположных апоневротических листков между собой непрерывным обвивным швом, с образованием единой апоневротической структуры.

¹ Рационализаторское предложение № 1705 от 26.03.2010 г.; авторы: Богдан В.Г., Гаин Ю.М.; выдано УО «БГМУ».

² Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы патента Республики Беларусь на изобретение № а 20110181 от 26.04.2011 г.; авторы: Богдан В.Г., Гаин Ю.М., Демидчик Ю.Е., Зафранская М.М.

³ Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы патента Республики Беларусь на изобретение № А 20110183 от 27.04.2011 г.; авторы: Богдан В.Г., Гаин Ю.М., Демидчик Ю.Е., Зафранская М.М., Багатка С.С., Шелкович С.Е.

Дополнительно накладывали ряд швов с захватом латерального края заднего листка влагалища прямых мышц живота. Затем размещали под прямыми мышцами многокомпонентный биологический трансплантат с культурой аутологичных МСК ЖТ⁴.

Вариант 2. Проводили пластику дефекта передней брюшной стенки с использованием полипропиленовой хирургической сетки «Эргомэш» (Ergon Est, Республика Беларусь) с расположением ее под мышечно-апоневротическим слоем передней брюшной стенки и отграничением от органов брюшной полости большим сальником или брюшиной. Затем выполняли дополнительное покрытие сетчатого имплантата многокомпонентным биологическим трансплантатом⁵.

Оперативные вмешательства завершали сшиванием краев дефекта непрерывным швом и дренированием подкожной клетчатки.

Качество жизни оценивали с использованием русскоязычного варианта опросника EuroQoL-5D-5L (EQ-5D-5L) и на основании показателей визуальной аналоговой шкалы состояния здоровья (EQ-5D-5L-VAS) до и через 12 месяцев после операции.

Исследование выполнено в рамках государственного инновационного проекта «Разработать и внедрить новые методы реконструкции обширных послеоперационных дефектов брюшной стенки и тазового дна с использованием многокомпонентного биологического трансплантата с мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани человека» (Госрегистрация № 20100954).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве клинического наблюдения пластики дефекта передней брюшной стенки с использованием многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными МСК ЖТ приводим наблюдение пациентки З., 1951 года рождения. Пациентка поступила в плановом порядке с диагнозом «Рецидивная послеоперационная вентральная грыжа больших размеров». Из анамнеза установлено, что пациентка дважды оперирована по поводу послеоперационной грыжи (последний раз 1,5 года назад ей выполнена резекция тонкой кишки по поводу ущемленной грыжи, с пластикой брюшной стенки с использованием подкожного размещения полипропиленовой сетки). Сопутствующие заболевания – ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, венечных артерий, Н I, артериальная

гипертензия II степени, риск 3; варикозное расширение вен нижних конечностей, ХВН 1–2-й степени; ожирение 2-й степени. Местный статус: в мезо- и гипогастральной области имеется окрепший послеоперационный рубец, там же – безболезненное многокамерное грыжевое выпячивание 20 × 25 см, вправимое в брюшную полость.

Под местной анестезией 0,25% раствором новокаина инцизионным способом в мезогастральной области живота слева выполнен забор биологического материала (жировая ткань в объеме 10 см³) с помещением его в герметичный контейнер со стерильным физиологическим раствором и последующей доставкой в лабораторию.

Через 12 суток под общим обезболиванием выполнена операция – грыжесечение, пластика передней брюшной стенки многокомпонентным биологическим трансплантатом с культурой аутологичных МСК ЖТ. После иссечения послеоперационного рубца выполнено рассечение мягких тканей передней брюшной стенки, выделен грыжевой мешок. Иссечены остатки полипропиленовой сетки в подкожной клетчатке, избыток рубцовой ткани с кистозной трансформацией. Грыжевой мешок вскрыт, выполнены висцеролиз и иссечение избытков грыжевого мешка. Грыжевой дефект передней брюшной стенки составил 15 × 18 см. Задние стенки влагалища прямых мышц живота рассечены по их медиальным краям в непосредственной близости от зоны грыжевых ворот с последующей мобилизацией прямых мышц с обеих сторон. Края грыжевого дефекта вместе с листками задних стенок влагалищ прямых мышц живота сшиты непрерывным швом. При этом позади прямых мышц живота сформировано ложе для размещения пластичного многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными МСК ЖТ. После размещения в сформированной полости перфорированной фторопластовой трубочки произведено сшивание свободных противоположных мышечно-апоневротических слоев брюшной стенки (с включением в шов передних стенок влагалищ прямых мышц живота) непрерывным обвивным швом с образованием единой тканевой структуры. Через оставленный перфорированный ирригатор сформированная позади прямых мышц живота полость заполнена гелеобразным многокомпонентным биологическим трансплантатом, состоящим из культуры аутологичных МСК ЖТ (из расчета не менее $1,5 \times 10^5$ клеток/мл, в 2,5% желатиновом геле, содержащем 20% обогащенной тромбоцитами аутоплазмы) (рис. 1).

⁴ Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы патента Республики Беларусь на изобретение № А 20120153 от 01.03.2012 г.; авторы: Богдан В.Г., Гаин Ю.М.

⁵ Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы патента Республики Беларусь на изобретение № А 20120154 от 01.03.2012 г.; авторы: Богдан В.Г., Гаин Ю.М.

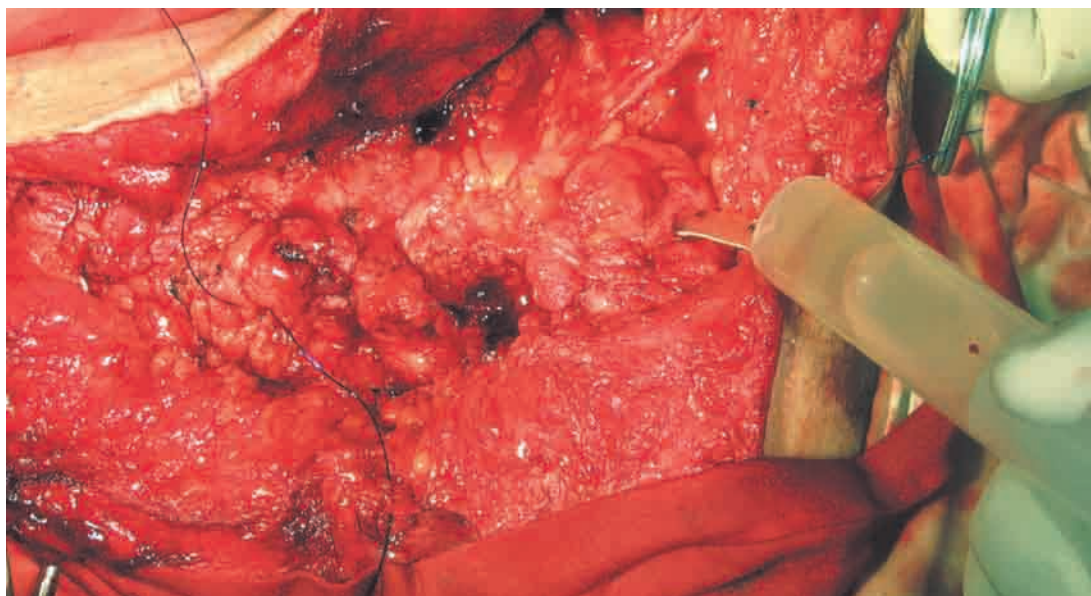


Рис. 1. Этап клеточной трансплантации с размещением под прямыми мышцами живота многокомпонентного биологического трансплантата

Ирригатор удален с восстановлением герметичности сформированной клеточно-тканевой конструкции завязыванием превентивно наложенного П-образного шва.

После дренирования подкожной клетчатки двумя перфорированными полихлорвиниловыми трубчатыми дренажами наложен ряд швов на подкожную клетчатку. Швы на кожу. Длительность операции составила 60 минут. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Последующее лечение пациентки осуществляли в отделении общей хирургии, где проводили обезболивание (ненаркотическими анальгетиками, 3 суток), антибактериальную терапию (цефтриаксон, 3 суток), инфузионную терапию (1-е сутки) и перевязки (через день). Местных раневых осложнений и аллергических реакций не было. Больная выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение на 6-е сутки послеоперационного периода. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 9-е сутки в амбулаторных условиях. Рецидива заболевания в отдаленном периоде не выявлено. Поздние раневые осложнения отсутствовали. При осмотре через 3, 6 и 9 месяцев пациентка позитивно оценивает эффективность проведенной операции – хороший косметический результат, отсутствие болевых ощущений и дискомфорта при физической нагрузке (рис. 2).

При ультразвуковом сканировании тканей передней брюшной стенки через 9 месяцев после операции объемных образований в подкожной жировой клетчатке не выявлено, дефекты апоневроза в зоне клеточной трансплантации отсутствуют (рис. 3).

Толщина апоневроза при применении многокомпонентного биологического трансплантата с ауто-

логичными МСК ЖТ составляет 0,4 см и 1,5 см над ранею имплантированной хирургической сеткой.

Индивидуальная количественная оценка качества жизни, связанная со здоровьем (EQ-5D-5L-VAS), через 12 месяцев после операции увеличилась с 57 до 88 баллов. Установлено повышение качества жизни по показателю «боль и дискомфорт», «передвижение в пространстве», «самообслуживание» и «повседневная активность». По остальным компонентам, отражающим тревогу и депрессию, достоверных изменений установлено не было.

Пластика дефекта передней брюшной стенки полипропиленовой хирургической сеткой совместно с многокомпонентным биологическим трансплантатом с аутологичными МСК ЖТ выполнена у пациента К., 1957 года рождения, который поступил в клинику в плановом порядке с диагнозом «Послеоперационная вентральная грыжа больших размеров». Из анамнеза установлено: 5 лет назад больному выполнена лапаротомия, холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита. Послеоперационная грыжа возникла около 12 месяцев назад. Сопутствующие заболевания: ИБС – атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, венечных артерий, НША, артериальная гипертензия II степени, риск 4, хронический бронхит, дыхательная недостаточность I степени. Местный статус: в эпигастральной и мезогастральной областях имеется вправимое в брюшную полость грыжевое выпячивание 20 × 15 см, безболезненное при пальпации.

Оперативное вмешательство: под местной анестезией выполнены 2 пары разрезов кожи и подкожной клетчатки длиной до 3 см напротив друг друга по периметру грыжевого дефекта с обнажением апо-



Рис. 2. Вид передней брюшной стенки пациентки до операции (а) и через 9 мес. после выполнения клеточной трансплантации с применением многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными МСК ЖТ (б)

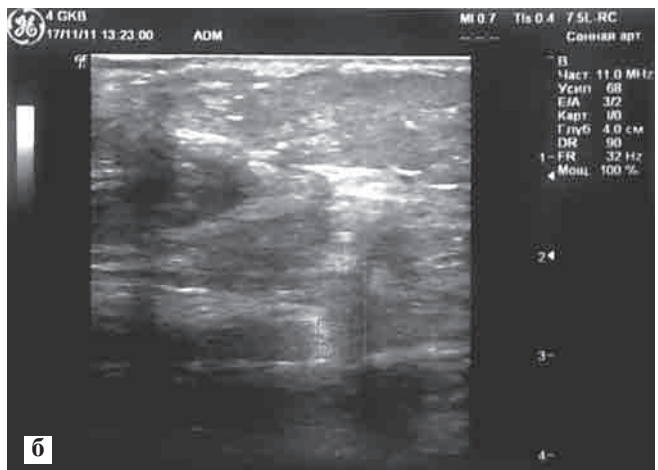
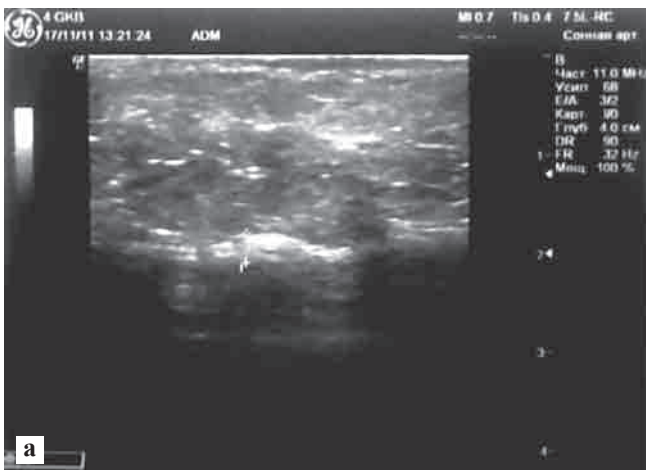


Рис. 3. Ультразвуковое сканирование тканей передней брюшной стенки пациентки с послеоперационной вентральной грыжей больших размеров в отдаленном периоде через 8 мес. после операции

невроза, к которому узловыми швами фиксировали петли из полипропиленовой хирургической сетки с последующим ушиванием до петель кожных ран с одновременным забором биологического материала (жировой ткани) в объеме 10 см³. Проведена предоперационная подготовка с вправлением грыжевого содержимого в брюшную полость и удержание его там с помощью пелота. В последующем осуществлялось дозированное сведение краев грыжевого дефекта путем постепенного подтягивания петель посредством затягивания полипропиленовых трубок, проведенных через сетчатые петли, с ежедневным проведением сеанса электростимуляции мышц передней брюшной стенки синусоидальными модули-

рованными токами. Данную процедуру выполняют на аппарате «Радиус-01 ИНТЕР-СМ» (режим работы – I, род работы – II), с частотой 30 Гц, глубиной модуляции 75%, посылка-пауза 2-3^{II} → 4-6^{II}, продолжительностью по 3–5 минут с перерывом 1–2 минуты. Достигнутым эффектом предоперационной подготовки являлось полное сопоставление краев грыжевых ворот с вправлением грыжевого содержимого в брюшную полость и хорошей адаптацией дыхательной и сердечно-сосудистой систем пациента к повышенному внутрибрюшному давлению⁶. В период предоперационной подготовки в лабораторных условиях в течение 14 суток осуществлялось производство культуры МСК ЖТ для аутогенной трансплантации

⁶ Патент на изобретение Республики Беларусь № 12671; авторы: Гаин Ю.М., Богдан В.Г., Дорох Н.Н.

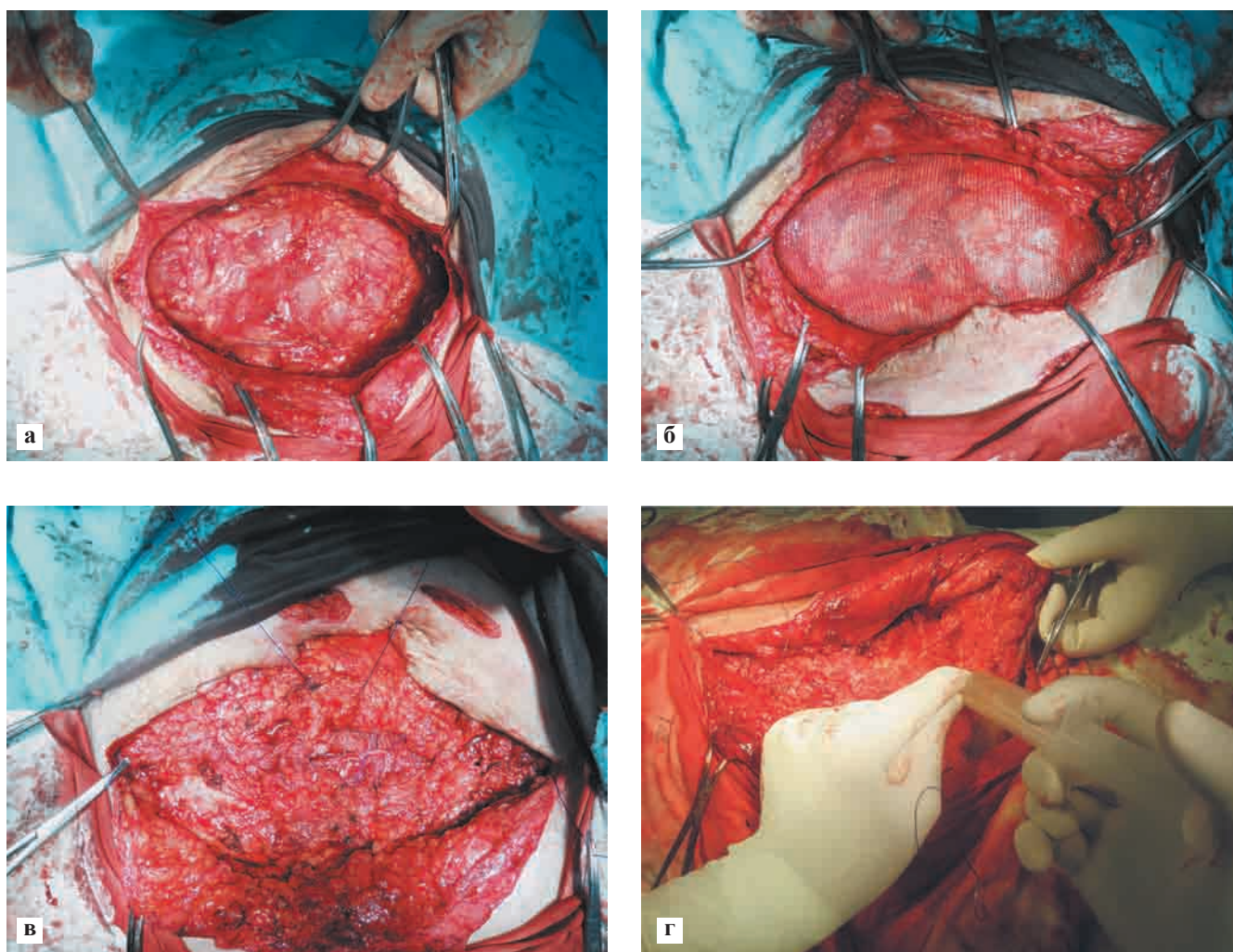


Рис. 4. Этапы пластики передней брюшной стенки сетчатым имплантатом с использованием технологий клеточной трансплантации

с импрегнированием ее в трехмерный желатиновый гель (многокомпонентный биологический трансплантат) и доставкой в клинику в день операции.

Под интубационным наркозом выполнена операция: грыжесечение, пластика передней брюшной стенки сетчатым имплантатом с использованием технологий клеточной трансплантации с применением многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными МСК ЖТ. Ход операции: рассечение кожи и подкожной клетчатки, выделение и рассечение грыжевого мешка с обнажением грыжевого дефекта размерами 16 × 20 см. Мобилизация большого сальника и париетальной брюшины, при этом нижний край большого сальника фиксировали непрерывным швом к верхнему краю мобилизованных по периметру нижнего отдела грыжевого дефекта и сшитых между собой двух лоскутов париетальной брюшины, установка и фиксация сетчатого имплантата. Дополнительно сетчатый имплантат отграничивали от тканей многокомпонентным биологическим трансплантатом (из расчета не менее $1,5 \times 10^5$ клеток/мл, в 2,5% желатиновом геле,

содержащем 20% обогащенной тромбоцитами аутоплазмы). Края раневого дефекта над трансплантатом сшивали непрерывным швом с восстановлением целостности мышечно-апоневротического слоя (рис. 4).

Длительность операции составила 1 час 55 минут. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Последующее лечение осуществляется в хирургическом отделении. Отмечено раннее разрешение болевого синдрома (обезболивающие препараты – ненаркотические анальгетики – были отменены на 3-и сутки). Медикаментозное лечение в хирургическом отделении включало в себя также назначение инфузионной и антибактериальной терапии, H_2 -гистамноблокаторов. Время ограничения двигательного режима составило 2 суток (рис. 5). Больной выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение через 10 суток после операции. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 12-е сутки.

При применении многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными МСК ЖТ



Рис. 5. Вид передней брюшной стенки у пациента с послеоперационной вентральной грыжей большого размера до (а) и после операции (б)

не отмечено развития как местных раневых (ретенционных) осложнений, обусловленных наличием синтетического материала (хирургической сетки) в зоне пластики, так и гнойных раневых осложнений. Системных осложнений не было. Отдаленные результаты лечения прослежены в срок до 12 месяцев – рецидива заболевания отмечено не было.

Проведенная через 12 месяцев после операции оценка качества жизни выявила рост индивидуальной количественной оценки качества жизни, связанной со здоровьем (EQ-5D-5L-VAS), на 42 балла (с 51 до 93), с сочетанным повышением качества

жизни по показателям «боль и дискомфорт», «передвижение в пространстве», «самообслуживание», «повседневная активность».

ВЫВОДЫ

1. Разработанная технология аутотрансплантации включает последовательное выполнение предтрансплантационного этапа (забор биологического материала, выделение, культивирование, пролиферация и дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани человека в фибробластном направлении с изготовлением многокомпонентного биологического трансплантата) и собственно хирургического этапа (пластика брюшной стенки с использованием многокомпонентного биологического трансплантата с аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками из жировой ткани).
2. Первые наблюдения использования предложенных способов пластики с аутотрансплантацией мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани, дифференцированных в фибробластном направлении, в лечении пациентов с послеоперационными вентральными грыжами больших и гигантских размеров были успешными, что не исключает необходимость дальнейшего комплексного изучения их клинической эффективности.
3. В перспективе применение разработанных методов будет способствовать расширению сферы применения клеточных технологий в практическом здравоохранении, и в дальнейшем они могут быть представлены в качестве альтернативы пластике с использованием синтетических материалов у пациентов с обширными дефектами передней брюшной стенки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богдан В.Г., Гаин Ю.М., Демидчик Ю.Е. и др. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани *in vitro* на хирургических сетчатых эндопротезах «Prolene», «Vypro», «Ultrapro», «Vicryl», «Proceed» // Медицинский журнал. 2009. № 4. С.13–16.
2. Богдан В.Г., Зафранская М.М., Гаин Ю.М., Демидчик Ю.Е. Сравнительная характеристика композиционных биоматриц с трехмерным желатиновым матриксом и мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани // Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2010. Т. 54. № 3. С. 105–109.
3. Богдан В.Г., Багатка С.С., Юркевич М.Ю. и др. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на жизнеспособность, скорость роста, морфо-фенотипические и секреторные особенности мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека // Медицинский журнал. 2011. № 1. С. 27–29.

4. Богдан В.Г., Гаин Ю.М. Патогенез послеоперационных грыж: изменения метаболизма соединительной ткани – причина или следствие // *Новости хирургии*. 2011. Т. 19. № 6. С. 29–35.
5. Богдан В.Г., Зафранская М.М., Багатка С.С. и др. Сравнительный анализ функционального состояния мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, фибробластов кожи и апоневроза пациентов с послеоперационными вентральными грыжами // *Известия Национальной академии наук Беларуси*. 2011. № 4. С. 102–109.
6. Богдан В.Г., Зафранская М.М., Багатка С.С. и др. Характеристика мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека, дифференцированных в фибробластном направлении // *Здравоохранение*. 2012. № 4. С. 19–25.
7. Гостевской А.А., Седов В.М., Хамид А.Х. и др. Сравнительный анализ полипропиленового и биологического сетчатых имплантатов в эксперименте // *Медицинский академический журнал*. 2007. Т. 7. № 3. С. 135–136.
8. Дубова Е.А. Особенности тканевой реакции на имплантацию сетки Prolen, покрытой фибробластами // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2006. № 2. С. 363–364.
9. Егиев В.Н. Современное состояние и перспективы герниологии // *Герниология*. 2006. № 2 (10). С. 5–10.
10. Егиев В.Н., Сологуб В.К., Чижев Д.В. и др. Сравнительная оценка степени фиксации фибробластов на синтетических эндопротезах, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки // *Герниология*. 2006. № 2. С. 37–41.
11. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота. М., 2005. 368 с.
12. Иванов С.В., Должиков А.А., Мартынецев А.А. и др. Влияние эмбриональных фибробластов на динамику раневого процесса при эндопротезировании брюшной стенки (экспериментальное исследование) // *Человек и его здоровье*. 2009. № 4. С. 61–68.
13. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: Триада-Х, 2003. 144 с.
14. Bellows C., Smith A., Hodde J., Hiles M. Tissue engineering in abdominal wall surgery // *Minerva Chir*. 2011. № 66 (2). P. 129–143.
15. Continenza M.A., Vicentini C., Paradiso-Galatioto G. et al. *In vitro* study of Human Dermal Fibroblasts seeded on two kinds of surgical meshes: monofilamented Polypropylene and multifilamented Polyester // *Ital. J. Anat. Embryol*. 2003. № 108(4). P. 231–239.
16. Kapischke M., Prinz K., Tepel J. et al. Precoating of alloplastic materials with living human fibroblasts—a feasibility study // *Surg. Endosc*. 2005. № 19. P. 791–797.
17. Kyzer S., Kadouri A., Levi A. et al. Repair of fascia with polyglycolic acid mesh cultured with fibroblasts—experimental study // *Eur. Surg. Res*. 1997. № 29 (2). P. 84–92.
18. Langer C., Schwartz P., Krause P. et al. *In vitro* study of the cellular response of human fibroblasts cultured on alloplastic hernia meshes. Influence of mesh material and structure // *Chirurg*. 2005. № 76 (9). P. 876–885.
19. Weyhe D., Hoffmann P., Belyaev O. et al. The role of TGF-beta1 as a determinant of foreign body reaction to alloplastic materials in rat fibroblast cultures: comparison of different commercially available polypropylene meshes for hernia repair // *Regul. Pept*. 2007. № 138 (1). P. 10–14.
20. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Engineering*. 2001. Vol. 7. № 2. P. 211–228.

МАССИВНАЯ ПРОДЛЕННАЯ ПОЛИУРИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Чернявский А.М., Карпенко И.В., Фомичев А.В., Едемский А.Г., Дерягин М.Н.

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России

В статье представлен клинический случай успешного излечения массивной продленной полиурии у пациентки после аллотрансплантации трупной почки. Полиурия длилась 40 дней, наибольший объем диуреза достигал 55 литров в сутки. Анализ биоптата трансплантата выявил признаки острого канальцевого некроза, исходного артериосклероза, выставлено подозрение на острое отторжение. Ультразвуковое исследование и перфузионная сцинтиграфия трансплантата патологии не выявили. Исходно выполнялись попытки снижения объема внутривенной инфузии и выпиваемой жидкости, проводилась пульс-терапия метипредом. Однако перечисленные мероприятия оказались неэффективными. Стабилизации состояния удалось достичь лишь назначением больших доз препарата антидиуретического гормона минерина. Пациентка выписана из клиники через 42 дня после операции в удовлетворительном состоянии с хорошей функцией трансплантата.

Ключевые слова: полиурия, трансплантация почки, канальцевый некроз.

PROLONGED MASSIVE POLYURIA AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Chernyavskiy A.M., Karpenko I.V., Fomichev A.V., Edemskiy A.G., Deryagin M.N.

Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology,
Ministry for Public Health Care & Social Development RF

Clinical case of prolonged massive polyuria in patient after renal transplantation is represented in this article. Polyuria lasted for a forty days after kidney transplantation, the largest amount of urine output was 55 litres per day. Analysis of transplant biopsy revealed acute tubular necrosis, initial arteriolosclerosis and suspected acute rejection. Doppler ultrasound study and perfusion scintigraphy detected no pathology. At first we tried to decrease the volume of infusion and fluid intake. Also we performed pulse therapy with methylprednisolone. However, these efforts were not effective. Using of a large doses of «Minerin» (posterior pituitary antidiuretic factor) allowed to decrease and stabilize the volume of urine output. The patient was discharge from clinic on day 42 after transplantation.

Key words: polyuria, kidney transplantation, tubular necrosis.

Полиурия – весьма распространенное явление в раннем послеоперационном периоде после операции трансплантации почки. По данным датских авторов, дизурические расстройства, чаще проявляющиеся полиурией, более выраженной в ночное время, встречаются у 74% реципиентов почечного трансплантата [2]. Критерием полиурии является диурез более 3 л/сут, или более 2 мл/мин [6]. По-

лиурия встречается гораздо чаще в первый год после трансплантации почки, нежели по истечении года после операции [3, 4]. Происхождение этого синдрома связано с канальцевой дисфункцией, возникающей вследствие повреждения канальцев почечного трансплантата в период тепловой и холодовой ишемии почки, а также воздействия на почку различных гемодинамических и токси-

Статья поступила в редакцию 10.08.12 г.

Контакты: Фомичев Алексей Вячеславович, к. м. н., врач-хирург отделения центра хирургии и коронарных артерий
Тел. 8 913 487 29 65, e-mail: a_fomichev@list.ru

ческих факторов в организме донора (лекарственные – прессорные амины, антибиотики и т. д.). Суточный диурез составлял, по данным некоторых авторов, 8–13 л [1, 5].

Полиурия в раннем послеоперационном периоде может усиливаться из-за агрессивного внутривенного введения жидкости. Развитие полиурии может привести к тяжелым осложнениям – судорожному синдрому, аритмии и даже летальному исходу. При лечении пациентов с продленной массивной полиурией возникают значительные сложности, касающиеся постоянного мониторинга уровня электролитов, газов крови, подсчета баланса жидкости, составления инфузии. Столкнувшись с подобной проблемой, нам не удалось найти в доступной литературе достаточной информации с приведением клинических примеров. Не существует четких рекомендаций по ведению пациентов с таким осложнением, как массивная полиурия.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная 3., 32 года. Группа крови – В(III) Rh+. Диагноз: хроническая болезнь почек 5-й ст.; хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, на фоне аномалии развития почек: гипоплазия справа, гидронефроз слева; терминальная хроническая почечная недостаточность. Программный гемодиализ с апреля 2009 г. Нефрогенная анемия. Артериальная гипертензия.

Считает себя больной с 2007 г., когда во время второй беременности выявлены отклонения в анализах мочи: протеинурия 0,1 г/л, креатинин около 800 мкмоль/л. По УЗИ диагностирована гипоплазия правой почки, гидронефроз слева. Установлен диагноз: аномалия развития почек, гипоплазия правой почки, гидронефроз слева; хронический пиелонефрит, ремиссия; ХПН 3. Беременность прервана по медицинским показаниям, после чего уровень креатинина снизился до 300 мкмоль/л, и пациентка продолжала консервативное лечение и наблюдение у терапевта по месту жительства. В 2009 г. произошло прогрессирование ХПН до терминальной стадии (уровень креатинина достиг 1000 мкмоль/л), сформирована артерио-венозная фистула, и с апреля 2009 г. по жизненным показаниям начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом по стандартной методике. Для коррекции анемии (Hb – 90 г/л) получала рекормон (6 тыс. Ед/нед.), венофер (100 мг/нед.). Далее пациентка обследована для проведения аллотрансплантации почки, включена в лист ожидания.

27.12.2011 г. пациентке выполнена аллотрансплантация трупной почки, совместимой по группе крови и 1 антигену системы HLA; cross-match отрицательный.

Сведения о донорской почке. Изъятие органов производилось после констатации биологической смерти. Донор – мужчина 46 лет, смерть наступила в результате черепно-мозговой травмы. Использовалась левая почка, анатомия трансплантата – без особенностей.

Техника операции – стандартная. Доступ – забрюшинный. Сосудистые анастомозы выполнялись с наружными подвздошными веной и артерией. Неоуретероцистоанастомоз – по методу Lich. Хирургических осложнений не было. Длительность операции составила 1 час 40 минут. Время холодной ишемии трансплантата – 8 часов.

На момент пуска кровотока введен метипред в дозе 10 мг/кг, лазикс (100 мг). Отмечена первичная функция трансплантата с первых минут после пуска кровотока.

Иммуносупрессия включала индукцию симулектом 20 мг во время операции и на 4-е сутки после нее; циклоспорин А 400 мг/сутки (8 мг/кг), метипред 16 мг/сут, майфортик 1440 мг/сут; профилактика инфекционных осложнений: вальцит, бисептол, сульперазон, лечение нефрогенной анемии эпоэтином альфа (при поступлении Hb 93 г/л, в динамике – постепенное увеличение до 111 г/л), коррекция артериальной гипертензии: эгилек, альбарел, амлодипин.

Течение раннего послеоперационного периода относительно гладкое. Пациентка экстубирована через два часа после операции. Дренаж забрюшинного пространства удален на 5-е сутки. Нормализация уровня креатинина и мочевины до нормы произошла на 4-й день. С первых же суток у пациентки развилась полиурия: 1-е сутки суточный диурез составил 12 л, 2-е – 8 л; с 3-х суток – 30 л мочи. Проводилось возмещение потерь жидкости (миллилитр за миллилитр), использовались растворы: физиологический раствор натрия хлорида, калия хлорида, призмасол (как наиболее сбалансированный по электролитному составу диализный раствор), стерофунгин, гелофузил, венофунгин. Состав инфузии подбирался с учетом данных контрольных анализов электролитов, газов крови, которые исследовались 4 раза в сутки в экспресс-лаборатории. На 5-е сутки в связи с некупирующейся полиурией назначен препарат антидиуретического гормона – минирин 0,1 мг 3 раза в день. В течение последующих 5 дней отмечалась сомнительная динамика в виде неустойчивого снижения диуреза: от 17 до 10 л в сутки, с дальнейшим его повышением и достижением максимального на 14–15-е сутки после операции – 55 л в сутки. Попытки ступенчатого снижения объема инфузии для снижения диуреза не привели к желаемому результату. Для уточнения характера нефропатии трансплантата и тяжести канальцевого по-

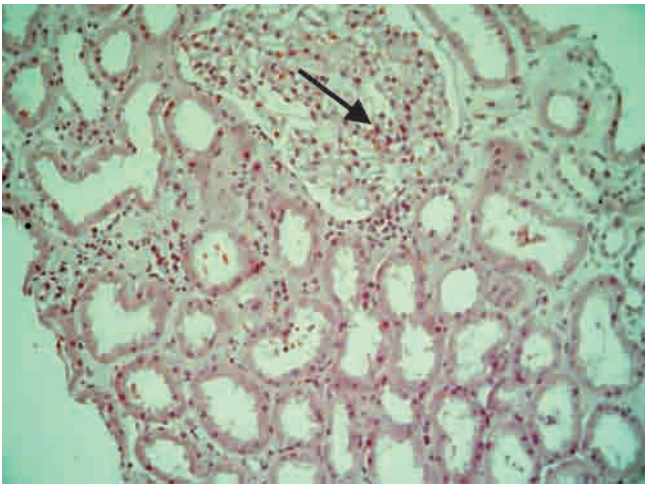


Рис. 1. Интерстициальная инфильтрация на фоне исходного артериолосклероза (окраска – гематоксилин-эозин, $\times 180$)

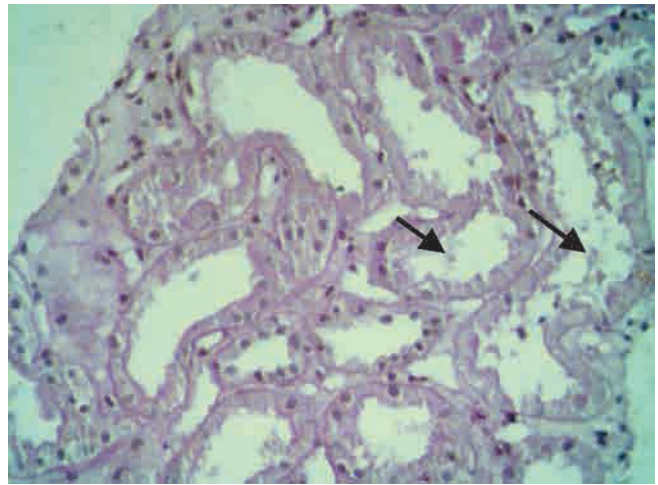


Рис. 2. Острый тубулярный некроз (окраска ПАС-методом, $\times 240$)

вреждения через 2 недели после трансплантации проведена биопсия трансплантата. Гистологически: 8 клубочков, во всех отмечается расширение просвета капиллярных петель с наличием хлопьевидного содержимого без форменных элементов, контуры двойные во многих сегментах. Прилегающие мезангиоциты с интерпозицией. Увеличение мезангиального матрикса не выражено. В отдельных клубочках отсутствует межкапсульный просвет. В одном клубочке в просвете эритроциты. Канальцы: местами разнокалиберны с увеличением просвета за счет распространенной некротической эпителии (рис. 2). Сосуды: стенки артериол и мелких артерий неравномерно утолщены за счет склероза и гиалиноза среднего слоя (рис. 1). В интерстиции отмечаются скопления мононуклеаров, преимущественно вокруг сосудов, незначительный диффузный и мелкоочаговый склероз. Заключение: морфологические признаки пограничных изменений («подозрение» на острое отторжение – легкий тубулит при отсутствии интимального артериита, интерстициальная инфильтрация и отложение депозитов C4d по канальцевым мембранам (рис. 3) на фоне распространенного острого тубулярного некроза и исходного артериолосклероза.

Проведена динамическая реносцинтиграфия с ^{99m}Tc -MAG3: имеются признаки небольшого нарушения секреторно-экскреторной функции почечного трансплантата. Признаков дефектов перфузии почки, нарушения эвакуации из чашечно-лоханочной системы, мочевого затека, нарушения транзита по мочеточнику не выявлено.

Неоднократно в течение периода госпитализации проводились ультразвуковые исследования трансплантата с доплерографией его сосудов: признаков дисфункции трансплантата и объемных образований около него не было.

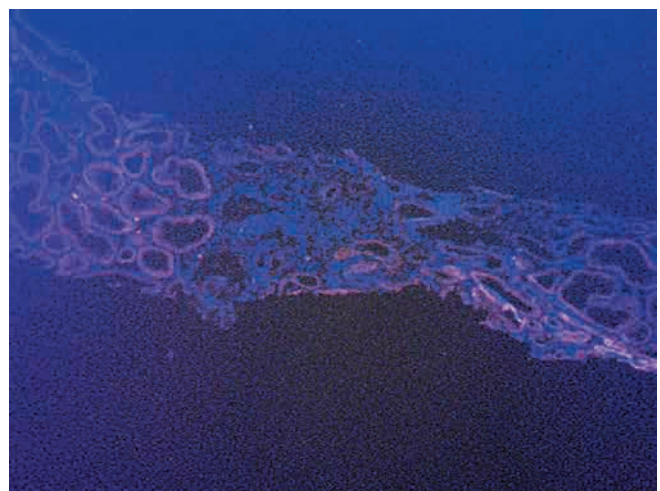


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание на C4d (красно-оранжевое окрашивание) и DAPI на ядра клеток (синее окрашивание). $\times 100$

С учетом данных биопсии, не исключающих компонент возможного отторжения в канальцевой дисфункции, решено провести «пульс-терапию» метилпреднизолоном (500 мг/сут в течение 3 дней), параллельно увеличена доза минирина до 0,4 \times 3 раза в день (максимальная доза); уже на 3-й день диурез начал снижаться и составил 20 л (17-е сутки после операции), продолжая снижаться и далее, в динамике: 9,5–6,5–5,4–2,5 л (в день выписки, 40-е сутки после операции).

Из особенностей послеоперационного течения стоит упомянуть развитие пиелонефрита трансплантата. На 28-е сутки после операции повысилась температура, вначале до субфебрильной, а на следующий день до 39 °С. В анализах мочи появилась лейкоцитурия (большое количество лейкоцитов), в двух посевах мочи, взятых с интервалом в 3 дня, выделена клебсиелла в титре 1 млн КОЕ/мл (1-й посев) и 5 млн КОЕ/мл (2-й по-

сев), чувствительная к карбапенемам. С учетом данных клиники и лабораторных изменений диагностирован пиелонефрит трансплантата, и назначена антибактериальная терапия тиенамом 1,5 г/сут. Одновременно обследована для исключения других причин лихорадки: взяты посевы крови на стерильность, проведена рентгенография легких, эхокопия сердца, исследована кровь на вирусы: цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и прочие (патологических изменений не обнаружено). На 3-и сутки после назначения тиенама температура нормализовалась, и через неделю анализы мочи были санированы (в контрольных посевах мочи роста микрофлоры не обнаружено, в общем анализе мочи лейкоциты 7–9 в поле зрения). Возможно, причиной явилась длительная катетеризация мочевого пузыря (21-й день) и позднее удаление мочеточникового стента (на 23-й день) вследствие массивной полиурии.

В течение всего периода госпитализации проводилось мониторинг концентрации циклоспорина в точке *Co* (145–234–137–224–279–259–167–227 нг/мл) и коррекция соответственно этому дозы неорала. Доза при выписке составила 450 мг/сут.

Пациентка выписана из клиники через 42 дня после операции, в удовлетворительном состоянии, с нормальной азотовыделительной и водовыделительной функцией почечного трансплантата (диурез при выписке составил 2,5 л мочи в сутки, общий анализ мочи без отклонений от нормы).

Интересна судьба парной почки, трансплантированной в другой клинике: инициальная полиурия в течение первых 5 дней сменилась олиго-анурией. Проводилась биопсия трансплантата, диагностировано острое отторжение, в связи с чем пациент получал лечение: пульс-терапия МП и заместительная почечная терапия (гемодиализ) в течение 2 недель. Восстановление функции трансплантата произошло в течение 15 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного наблюдения является длительный период массивной полиурии (более 3 недель после операции аллотрансплантации почки). Потребовалось наблюдение и лечение пациентки в условиях палаты интенсивной терапии с постоянным мониторингом водно-солевого обмена. Происхождение полиурии, видимо, было

связано с дисфункцией канальцев, обусловленной канальцевым некрозом. Кроме того, иммуногистохимическое обнаружение свечения Cd4 в мембранах канальцев позволяет предположить участие реакции отторжения в патогенезе полиурии. Постепенное уменьшение полиурии, начавшееся через 3 недели после аллотрансплантации почки, по срокам характерно для восстановления функции канальцев после перенесенного острого канальцевого некроза, хотя нельзя исключить вклад в нормализацию канальцевой функции пульс-терапии метипредом, назначенной по поводу выявленных при иммуногистохимическом исследовании трансплантата признаков «пограничного отторжения» и назначения препарата антидиуретического гормона в максимальной терапевтической дозе. Несмотря на высокую затратность пребывания пациентки в отделении интенсивной терапии длительное время, потребность в больших объемах инфузии, удалось сохранить трансплантат и избежать вероятных в этой ситуации осложнений: судорожного синдрома, отека мозга, аритмии.

Одной из находок в ведении пациентки считаем использование для инфузии раствора для гемофильтрации «Призмасол» как наиболее сбалансированного по водно-электролитному составу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каабак М.М., Соловьева И.Н., Горяйнов В.А. Лечение реперфузионного синдрома при трансплантации почки путем проведения плазмафереза // Нефрология и диализ. 2002. Т. 4. № 2.
2. Alstrup K., Graugaard-Jensen C., Rittig S. Abnormal diurnal rhythm of urine output following renal transplantation: the impact of blood pressure and diuretics // Transplant Proc. 2010. Nov. Vol. 42 (9). P. 3529–3536.
3. Cansick J., Rees L., Koffman G. A fatal case of cerebral oedema with hyponatraemia and massive polyuria after renal transplantation // *Pediatr Nephrol.* 2009 Jun. Vol. 24 (6). P. 1231–1234. Epub 2009 Jan 20.
4. Chan M.K., Varghese Z., Fernando O.N., Moorhead J.F. Nocturnal polyuria and saluresis in renal allograft recipients // *Br. Med. J.* 1980 January 19. Vol. 280 (6208). P. 150–151.
5. Hoang T.D., Bao V.Q., Phat V.H. Massive polyuria after kidney transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2010 Feb. Vol. 25 (2). P. 383–384. Epub 2009 Nov 3.
6. James R., Oster M.D., Irwin Singer, MD; LalitaThatte, MD; The Polyuria of Solute Diuresis *Arch Intern Med.* 1997. Vol. 157 (7). P. 721–729.

РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Мойсюк Л.Я., Потцов В.Н., Мойсюк Я.Г.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

В обзоре обсуждаются вопросы, которые относятся к интенсивной терапии у реципиентов пересаженной печени в раннем послеоперационном периоде с акцентом на современных условиях и подходах, специфичных для данной группы пациентов. Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ) требует немедленной диагностики и соответствующего лечения. Рассматриваются современное определение РДТ, дифференциальная диагностика, обсуждается лечебная тактика. Острое повреждение почек (ОПП) и почечная недостаточность характерны для пациентов после трансплантации печени. Рассмотрены этиология, факторы риска, диагностика и принципы лечения ОПП. Демонстрируется негативное влияние РДТ и ОПП на выживаемость трансплантатов и реципиентов.

Ключевые слова: трансплантация печени, ранняя дисфункция трансплантата, острое повреждение почек.

EARLY ALLOGRAFT DYSFUNCTION AND ACUTE KIDNEY INJURY AFTER LIVER TRANSPLANTATION: DEFINITIONS, RISK FACTORS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Moysyuk L.Y., Poptsov V.N., Moysyuk Y.G.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

This review discusses issues related to intensive care in recipients of transplanted liver in the early postoperative period, with an emphasis on contemporary conditions and attitudes that are specific for this group of patients. Early allograft dysfunction (EAD) requires immediate diagnosis and appropriate treatment in case. The causes of the EAD and therapeutic tactics are discussed. Acute kidney injury (AKI) and renal failure are common in patients after transplantation. We consider etiology, risk factors, diagnosis and treatment guidelines for AKI. The negative impact of EAD and AKI on the grafts survival and recipients is demonstrated.

Key words: liver transplantation, early allograft dysfunction, acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациентов сразу после операции трансплантации печени (ТП) проводят некоторое время в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Длительность нахождения в ОРИТ в раннем послеоперационном периоде существенно изменилась с развитием проблемы. По данным,

опубликованным в 1994 г., средняя длительность послеоперационной ИВЛ была равна 36 часам, а среднее время пребывания в ОРИТ в стандартных неосложненных случаях ТП составляло 6 суток [17, 38]. В настоящее время во многих центрах длительность нахождения в ОРИТ обычно составляет менее 24 часов. Сокращение времени пребывания в

Статья поступила в редакцию 03.04.12 г.

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

ОРИТ в раннем послеоперационном периоде после ТП достигается за счет активного ведения для восстановления после анестезии, и в частности, раннего прекращения ИВЛ и экстубации [51]. Тем не менее значительное число пациентов требует пролонгированного лечения в ОРИТ в послеоперационном периоде из-за тяжести исходного состояния, интраоперационных или посттрансплантационных осложнений [5, 50]. Среди ведущих причин, требующих пролонгированного пребывания в ОРИТ, следует особо выделить раннюю дисфункцию трансплантата и острое повреждение почек.

РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

В связи с возрастающей диспропорцией между доступным количеством трансплантатов печени и листом ожидания ТП сегодня в мире все более часто используются доноры с расширенными критериями. Одновременно с этим растет доля больных, подвергающихся пересадке в тяжелом состоянии при оценке по шкале MELD [27, 28]. Такой подход привел к снижению смертности в листе ожидания, а также оказал значительное влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов [9, 12]. Повышение риска плохой начальной функции трансплантата, развивающейся немедленно после трансплантации, – одно из негативных последствий расширения донорского пула.

Важнейшими аспектами интенсивной терапии стали ранняя диагностика и соответствующее лечение плохо функционирующего печеночного трансплантата в раннем послеоперационном периоде (первые часы и сутки после трансплантации). Несмотря на то что пока еще не существует конкретного и общепризнанного определения «плохо функционирующего трансплантата» или «ранней дисфункции трансплантата» (РДТ), диапазон начального нарушения функции пересаженной печени может варьировать от органной дисфункции различной степени с медленным восстановлением в раннем послеоперационном периоде до полного, стойкого и необратимого отсутствия функции, что определяется как **первично не функционирующий трансплантат (ПНФТ)**. Проявления ранней дисфункции трансплантата могут быть классифицированы с учетом гепатоцеллюлярной дисфункции (метаболические, биохимические и синтетические нарушения), внепеченочной органной дисфункции (неврологические, метаболические, сердечно-сосудистые и почечные нарушения), а также признаков портальной гипертензии.

Симптомы и проявления РДТ могут быть скрытыми и трудно дифференцируемыми у исходно тяжелых по основному заболеванию пациентов. Системный подход к диагностике и лечению дисфунк-

ции трансплантата основан на выделении двух основных категорий причин: хирургических и нехирургических (рис. 1). Хирургические причины связаны с кровотечением, проблемами сосудистых и билиарных анастомозов, а нехирургические преимущественно обусловлены качеством донорского органа, состоянием реципиента, иммунологическими или другими факторами.

Как можно более ранний дифференциальный диагноз потенциально обратимой РДТ и ПНФТ у конкретного пациента имеет важнейшее значение для выбора лечебной тактики. Ранняя дисфункция трансплантата, не связанная с хирургическими причинами, которая постепенно регрессирует, оправдывает выжидательную тактику. Напротив, РДТ с прогрессирующим развитием печеночной и полиорганной недостаточности формирует диагноз ПНФТ и требует немедленной ретрансплантации. ПНФТ является самым тяжелым и универсально летальным без ретрансплантации осложнением ТП. Оно развивается приблизительно в 4% всех случаев ТП и составляет около 40% показаний к ретрансплантации печени [60]. Интересно то, что эти цифры не изменяются при возрастающем количестве ТП, выполняемых у реципиентов с высокими баллами по MELD. В самых тяжелых случаях (массивный некроз печени) выполняется гепатэктомия трансплантата с формированием временного портокавального шунта на период ожидания ретрансплантации в течение последующих 12–24 часов, с помощью этого удается стабилизировать состояние пациента. Реципиенты с ПНФТ по критериям UNOS (табл. 1) получают самый высокий приоритет для urgentной ретрансплантации. У выживших реципиентов с РДТ, не потребовавших ретрансплантации, дисфункция трансплантата в виде синдрома неспецифического холестаза может персистировать в сроки до 3 месяцев после ТП [62]. У большинства пациентов с ПНФТ или РДТ присутствуют факторы риска как со стороны донора, так и реципиента, периоперационные, причем точные патофизиологические механизмы в большинстве случаев остаются неизвестными [60]. Кроме того, при наличии этих факторов может наблюдаться и нормальное немедленное функционирование трансплантата.

Таблица 1

Критерии UNOS для определения ПНФТ

| |
|--|
| <p>В течение первых 7 дней после трансплантации уровень АСТ >3000 и наличие одного или обоих из следующих показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> – МНО $\geq 2,5$ – Ацидоз (рН артериальной крови $\leq 7,30$ или рН венозной крови $7,25$ и/или лактат ≥ 4 ммоль/л) <p>Удаление трансплантата с временным портокавальным шунтированием</p> |
|--|

Адаптировано с сайта UNOS (<http://www.unos.org>)

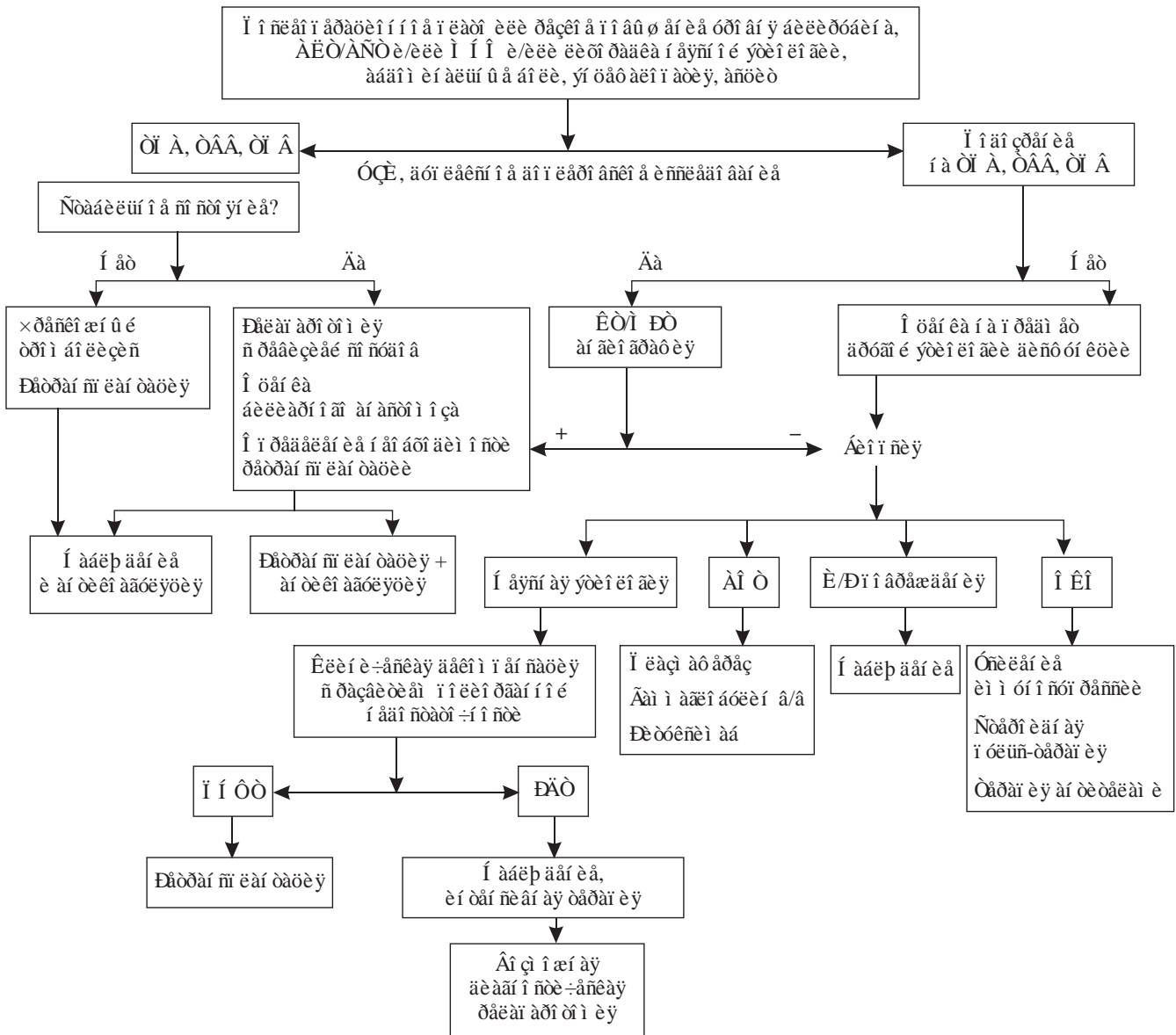


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения при ранней дисфункции трансплантата печени [51]

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРИЧИНА РДТ

Ранний тромбоз печеночной артерии (ТПА), встречающийся у взрослых пациентов в 3% случаев, является самым серьезным хирургическим осложнением после ТП, чаще всего требующим ретрансплантации [13]. Фульминантный ишемический некроз печени с быстрым развитием декомпенсации печеночной функции проявляется резким подъемом уровня аминотрансфераз, лейкоцитозом, лихорадкой, энцефалопатией, гипотензией и коагулопатией. Эти признаки должны вызвать подозрение на ТПА, но ни один из этих симптомов не является патогномичным. Так как желчные протоки кровоснабжаются только печеночной артерией, возможно отсроченное развитие билиарных осложнений [1]. Для диагностики используют дуплексное допле-

ровское ультразвуковое сканирование. Селективная ангиография чревного ствола также считается альтернативным методом диагностики. Современная мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная ангиография позволяют оценить кровоснабжение печени с точностью до 95%. Высокая частота развития почечной дисфункции у реципиентов после ТП и потенциальная задержка операции делают контрастные методы исследования менее предпочтительными вариантами диагностики. Несмотря на то что интервенционные методы, такие как катетер-направленный локальный тромболизис, зарекомендовали себя с некоторым успехом, лучшим методом лечения при раннем ТПА остается попытка оперативной реконструкции артериального анастомоза, тромбэктомии или формирование аортпеченочного шунта. В случае неудачи или массивного некроза печени единственным

способом спасения жизни больного становится экстренная ретрансплантация. Пациенты, у которых ТПА был диагностирован в течение первой недели после трансплантации, по критериям UNOS считаются пациентами высокого приоритета для экстренной ретрансплантации [51]. Стенозы печеночной артерии и синдром обкрадывания селезеночной артерией могут манифестировать как РДТ и после ангиографической верификации успешно корригируются эндоваскулярными методами (дилатация, стентирование, эмболизация) [1, 2].

Частота развития **раннего тромбоза или стеноза воротной вены (ТВВ)** после ТП колеблется от 0,5 до 15%. Симптомы включают в себя: подъем уровня трансаминаз, асцит, парез кишечника, системный воспалительный ответ и желудочно-кишечные кровотечения. ТВВ может прогрессировать и в результате привести к острой печеночной недостаточности с необходимостью экстренной ретрансплантации. Для диагностики используются дуплексное доплеровское ультразвуковое сканирование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Без лечения смертность достигает 100%. Немедленная релапаротомия с выполнением тромбэктомии может спасти трансплантат, экстренная ретрансплантация может понадобиться в зависимости от объемов поражения печеночной паренхимы. Интервенционный тромболитиз не рекомендуется из-за того, что велика вероятность реокклюзии [51]. **Тромбоз печеночных вен (ТПВ)** наблюдается не так часто и обычно связан с техникой операции и нарушением венозного оттока из печени, что может обусловить развитие острого синдрома Бадда–Киари [4]. Реципиенты с гиперкоагуляцией предрасположены к этому осложнению. Острый подъем уровня трансаминаз, сильные абдоминальные боли, прогрессирование желтухи, гепатомегалия и асцит должны служить поводом для предположения о нарушении оттока крови из трансплантата. Диагностика проводится с помощью доплеровского ультразвукового сканирования и/или ревизии брюшной полости. Лечение зависит от объема поражения печени. Ретрансплантация понадобится в случае массивного некроза. Чрескожные интервенционные процедуры могут быть оправданы у наиболее стабильных пациентов или, наоборот, у самых тяжелых, которые не перенесут лапаротомию. Независимо от тактики лечения показана длительная антикоагулянтная терапия для профилактики ретромбозов после выполнения релапаротомии или ретрансплантации.

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РДТ

Факторы, связанные с характеристиками донора. S. Feng и соавторы [27] провели систематиче-

ский анализ для определения донорских факторов, влияющих на выживаемость трансплантата. Модель **индекса донорских рисков (ИДР)**, которая включает в себя возраст донора, причину смерти, расу, тип трансплантата (целый или доля), длительность холодовой ишемии, а также рост донора, может быть использована для прогнозирования исхода пересадки конкретного трансплантата. Когда ИДР и состояние реципиента оцениваются вместе, опытные клиницисты способны наиболее точно прогнозировать риск неблагоприятного исхода [28], особенно у пациентов с высокими баллами по MELD. Ранние проявления дисфункции трансплантатов от доноров с высокими значениями ИДР должны тщательно оцениваться.

Стеатоз. Частота макровезикулярного стеатоза печени у трупных доноров варьирует от 24 до 45% [51]. Макро- и микроскопические изменения донорской печени могут быть минимальными при наличии функциональных нарушений и наоборот. Согласно данным литературы, трансплантация печени с макровезикулярным стеатозом до 30% не коррелирует с риском РДТ, при стеатозе 30–60% риск повышен, а при стеатозе более 60% использование трансплантата не рекомендуется [6, 42, 56].

Ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП). Изолированные ИРП – наиболее частая причина РДТ, – как правило, разрешаются самостоятельно, если выражены минимально или умеренно [7, 62]. Установлено, что время тепловой ишемии более 45 минут в сочетании с длительной холодовой ишемией приводит к тяжелому или необратимому повреждению трансплантата [1, 59].

Сверхострое антительно-опосредованное отторжение. Сверхострое отторжение редко встречается после ТП. Это происходит в результате депонирования предрасположенных циркулирующих антител, попадающих в синусы и сосудистый эндотелий трансплантата во время трансплантации, с последующей активацией системы комплемента и коагуляционного каскада, что в итоге приводит к тромбозу и геморрагическому некрозу трансплантата [25]. Использование несовместимых по системе АВО трансплантатов имеет место в 60% таких случаев [25]. Методы снижения периперационного риска при АВО-несовместимых трансплантациях включают плазмаферез, инфузии гамма-глобулина, применение ритуксимаба и спленэктомии [43]. При отсутствии или неэффективности одного или нескольких из этих методов у реципиента часто в течение первых часов или дней после ТП могут развиваться проявления острой печеночной недостаточности (кома, почечная недостаточность, подъем уровня трансаминаз и коагулопатия). Несмотря на интенсивную терапию, ретрансплантация остается единственным надежным методом спасения реципиента.

Острое клеточное отторжение (ОКО). ОКО диагностируется у 25–50% реципиентов в течение первых 6 месяцев после трансплантации [32], однако оно очень редко встречается в первые дни после трансплантации, несмотря на то что пациент получает субтерапевтические дозы иммунодепрессантов.

Для определения РДТ в ранних исследованиях в основном использовали уровни аминотрансфераз [33, 42, 44, 49]. В 1998 г. Deschenes и коллеги, исходя из результатов 710 ортотопических трансплантаций печени, выполненных в 3 центрах в США, установили одно из первых функциональных определений РДТ, обусловленной ИРП, и определили его частоту – 23% [26]. О.М. Цирульникова в 2004 г. предложила оценивать ИРП по выраженности цитолиза, т. е. по максимальному уровню аминотрансфераз, зафиксированному в первые 48 часов после операции: более 3000 ЕД/л – тяжелое ишемическое повреждение; 1000–3000 ЕД/л – умеренное; до 1000 ЕД/л – минимальное [7]. Эти определения РДТ были связаны с худшей выживаемостью пациентов и трансплантатов и использовались более десяти последних лет. Значение билирубина больше 10 мг/дл на 10-й день после операции было связано с 29,4% смертности [15]. Другие определения РДТ, которые являлись вариацией ранее существующих, включавшие аминотрансферазы, билирубин, МНО и другие показатели, докладывались из различных центров [15, 45, 57].

Othoff и соавт. в 2010 г. предложили унифицировать определение РДТ в эпоху MELD, используя комбинацию хорошо описанных клинических показателей, которые в целом отображают функцию трансплантата (повреждение, холестаза, коагулопатия) в первую неделю после трансплантации [48]. Целью этого многоцентрового исследования, включившего анализ 300 операций, стала оценка обоснованности нового определения, которое использовало объективные посттрансплантационные критерии. Показатели выбирались так, чтобы они были легкодоступными, объективными, использовались всеми исследователями, обладали стойкой клинической корреляцией с выживаемостью трансплантатов и больных [15, 26]. Исследователи определяли наличие РДТ, когда один или несколько из выбранных показателей были следующими: уровень билирубина >10 мг/дл на 7-й послеоперационный день, МНО >1,6 на 7-й послеоперационный день, максимальные значения аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2000 МЕ/мл в течение первых 7 послеоперационных дней. Было решено не использовать значения билирубина и МНО в течение первых 6 послеоперационных суток, потому что они могут больше отображать тяжесть состояния реципиента на момент трансплантации, чем истинно начальную функцию

трансплантата. В то же время значения аминотрансфераз с 1-го по 7-й день после трансплантации, наоборот, характеризуют степень повреждения трансплантата. Использование значений билирубина и МНО на 7-й день минимизирует вклад предоперационно высоких значений билирубина и значительной периперационной коагулопатии. Как крайняя степень проявления РДТ в этом исследовании рассматривается и первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), который определяется критериями UNOS.

Факторы риска, исследованные на связь с РДТ, включали: возраст донора, расу, причину смерти, рост, вес, тип донора (смерть мозга или асистолия), время ишемии (с момента наложения зажимов у донора до начала реперфузии у реципиента), а также возраст реципиента, расу, диагноз, баллы по MELD, статус по UNOS.

Частота РДТ составила 23,2% и была примерно одинаковой в 3 центрах, участвовавших в исследовании. Большинство трансплантатов с РДТ характеризовалось повышенным уровнем билирубина на 7-е сутки после трансплантации или высокими уровнями аминотрансфераз. Из всех пациентов, у которых определялась РДТ, 18,8% умерло в первые шесть месяцев, что противопоставлялось 1,8% умерших реципиентов в группе без РДТ (относительный риск 10,7). Больше реципиентов с РДТ (26,1%), чем без РДТ (3,5%) потеряли трансплантат (относительный риск 7,4). Возраст донора старше 45 лет и баллы по MELD оказались значительными факторами риска РДТ при многофакторном анализе. Был сделан вывод, что РДТ, установленная по предложенному определению, является сильным предиктором потери трансплантата и смертности пациентов.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Развитие острого повреждения почек (ОПП) после ТП связано со снижением выживаемости пациентов и трансплантатов не только в периперационном периоде, но и спустя длительное время, а у 10% реципиентов в итоге развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН). ОПП снижает выживаемость пациентов и ведет к увеличению расходов на лечение из-за затрат на интенсивную терапию и длительную госпитализацию. Пациенты даже с относительно незначительными нарушениями почечной функции, не требующими проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), должны расцениваться как группа риска, а длительное разрешение почечной дисфункции подчеркивает всю важность ее ранней идентификации и последующих превентивных мероприятий [11, 29, 63].

Частота, определение и диагностика ОПП

ОПП после ТП является нередкой проблемой, в литературе сообщается о его развитии в 9–78% случаев [11, 36, 47]. Такой большой разброс данных о частоте ОПП может быть связан с различными определениями, которые используются авторами. Относительно недавно появилось унифицированное определение ОПП с учетом критериев RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease) (табл. 2) [3, 14, 30]. Модификация этой классификации была предложена AKIN (Acute Kidney Injury Network), согласно которой ОПП определяется стойким повышением уровня креатинина в течение 2 суток [35, 40]. Если ОПП определяется либо по повышенному уровню креатинина (более двух норм), либо по необходимости проведения ЗПТ (RIFLE ст. I или F, AKIN II или III стадия), то частота развития ОПП составляет 9–48% [11, 46, 47]. Так как уровень креатинина может неадекватно отображать динамику изменения почечной функции, RIFLE и AKIN классификации еще используют темп диуреза, для того чтобы определить стадию ОПП [46]. Эти новые обобщенные определения ОПП среди пациентов после ТП недавно были подтверждены исследованиями, в которых почечная дисфункция (RIFLE стадии R-F или AKIN стадии 1–3) коррелировала со снижением выживаемости пациентов [36]. Креатинин является относительно слабым биомаркером ренальной функции, из-за того что изменения уровня креатинина имеют тенденцию к за-

паздыванию при острых динамических изменениях ренальной функции. Следует учитывать, что часто используемая методика колориметрической реакции Джаффе дает заниженные значения креатинина при повышенных значениях билирубина. Кроме того, у пациентов с циррозом понижена продукция креатинина из-за мальнутриции и потери мышечной массы, поэтому использование показателей креатинина плазмы может привести к завышенной оценке почечной функции. Во время ТП могут быть перелиты большие объемы жидкости, в результате сразу же после операции произойдет диллюция креатинина. Другие традиционные маркеры почечного повреждения, такие как мочевины плазмы, экскреция натрия и наличие цилиндров, при микроскопическом исследовании мочи являются нечувствительными и неспецифичными в диагностике ОПП у пациентов после ТП [54]. Проводились поиски более показательных биомаркеров ренальной функции для раннего обнаружения ОПП. К ним могут быть отнесены: маркеры почечной функции, близкие к креатинину (цистатин С) [16], некоторые маркеры воспалительного ответа (нейтрофильный желатиназосвязанный липокалин-NGAL) [46] и маркеры почечного повреждения (например, молекула 1 почечного повреждения, некоторые ферменты мочи). Эти биомаркеры наиболее информативны у пациентов с нормальной предшествующей ренальной функцией, но отчасти они были не совсем показательными в клинической практике трансплантации печени. Для дальнейшего изучения роли новых биомаркеров необходимы большие многоцентровые проспективные исследования.

Таблица 2

Диагностические критерии ОПП по классификации RIFLE [30]

| Стадия ОПП | Уровень креатинина плазмы | Диурез |
|---------------------------------|---|--|
| Стадия риска (AKIN-1) | Креатинин плазмы $\geq 0,3$ мг/дл или повышен более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным | $< 0,5$ мл/кг/ч более 6 часов |
| Стадия повреждения (AKIN-2) | Повышение креатинина плазмы более чем в 2 раза по сравнению с исходным | $< 0,5$ мл/кг/ч более 12 часов |
| Стадия недостаточности (AKIN-3) | Повышение креатинина плазмы более чем в 3 раза по сравнению с исходным или уровень креатинина плазмы $\geq 4,5$ мг/дл с быстрым подъемом более чем на 0,5 мг/дл | $< 0,3$ мл/кг/ч в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов |

Этиология и факторы риска ОПП

Этиология ОПП после ТП многофакторна. В эпоху MELD все чаще ТП выполняется пациентам с исходным нарушением функции почек, обусловленным гепаторенальным синдромом, криоглобулинемическом нефритом, ассоциированным с HCV-инфекцией. Повреждение почек до операции может усугубляться при септических интоксикациях или периодах гемодинамической нестабильности и гиповолемии.

Интраоперационная кровопотеря и нарушения гемодинамики, гемотрансфузии могут привести к преренальной форме почечной недостаточности или ишемическому повреждению [22, 47, 51]. Каждый из этих факторов может стать причиной повреждения *de novo* или приводит к ухудшению существовавшей ранее почечной дисфункции. Эпизоды гипотензии во время операции оказывают неблагоприятные эффекты на почечную функцию [22, 47]. Обусловленная вазодилатирующим эффектом индукционной анестезии, кровотечением, пережатием нижней полой вены (НПВ) и реперфузией пе-

чечного трансплантата гипотензия может развиваться на разных этапах операции и варьировать как по продолжительности, так и по тяжести. Также гипотензию могут усугублять цирротическая кардиомиопатия, прием бета-блокаторов и автономная (вегетативная) полинейропатия. При классической ТП с выполнением гепатэктомии с резекцией НПВ прекращается венозный возврат к сердцу во время беспечного периода, снижается почечная перфузия и нарастает почечная венозная гипертензия [22]. Теоретически вено-венозный обход должен сохранять венозный возврат и предотвращать почечную венозную гипертензию, однако исследования показали противоречивые результаты по поводу его протективного действия на почечную функцию [34, 55]. Другая методика операции, предусматривающая сохранение кровотока по НПВ (Piggyback), заключается в боковом отжати НПВ с сохранением венозного возврата и более низким почечным венозным давлением. Показано, что это снижает риск повреждения почек [18, 31]. Модифицированная Piggyback методика, которая включает в себя и временный порто-кавальный анастомоз, также способствует снижению частоты развития ранней почечной недостаточности после трансплантации [41]. Большинство ретроспективных обзорных исследований, использующих многофакторный анализ, продемонстрировали связь между количеством перелитых интраоперационно эритроцитарной массы и замороженной плазмы и развитием ОПП [11, 61]. Это отчасти может отображать тяжесть интраоперационной гипотензии и гиповолемии, обусловленных массивной кровопотерей.

Сегодня не существует определенных протоколов для интраоперационной профилактики развития ОПП. Для снижения потребности в переливании компонентов крови, а, следовательно, и снижения частоты развития ОПП докладывалось о целевом низком центральном венозном давлении [46]. Многочисленные лекарственные средства, включая N-ацетилцистеин, оксид азота, простагландины, допамин и диуретики, назначаются во время ТП для того, чтобы снизить риск развития ОПП, но эффективность ни одного из них не доказана [14, 19, 58].

Риск развития ОПП немедленно после операции зависит главным образом от вышеупомянутых факторов: тяжести заболевания печени, предоперационной почечной функции и начальной функции печеночного трансплантата. В многочисленных исследованиях продемонстрирована тесная связь ОПП с РДТ и ПНФТ [19, 51]. Основные причины отсроченного ОПП (после первых 3 дней) включают в себя бактериальные инфекции, ретрансплантацию и релапаротомии по поводу кровотечений и других хирургических осложнений [46]. Однако одной из самых важных причин почечного повреждения оста-

ется лекарственная нефротоксичность. Ингибиторы кальциневрина являются основным компонентом иммуносупрессии у реципиентов после ТП. Как циклоспорин, так и такролимус могут вызывать острое и хроническое повреждение почек. В многочисленных исследованиях не было установлено разницы между циклоспорином и такролимусом в отношении нефротоксического эффекта и почечной функции после ТП [20, 41]. В большинстве центров стараются отсрочить назначение этих препаратов после операции и уменьшить последующий риск развития хронической почечной недостаточности, дозировки этих препаратов, используемые в настоящее время, значительно ниже тех, которые применялись исторически [21]. Индукция с использованием антител к рецепторам интерлейкина-2 с отсроченным назначением ингибиторов кальциневрина приводит к редукции степени почечной дисфункции [10]. Более широкое использование других иммуносупрессантов, включая микофенолата мофетил и М-TOR-ингибиторы, на сегодняшний день не показало какого-либо превосходства [21]. В раннем периоде после ТП следует избегать использования нефротоксичных антибиотиков (прежде всего аминогликозидов). Сейчас все более признанным становится тот факт, что пациенты, перенесшие ОПП, имеют повышенный риск смерти, особенно в течение первого года, а также высокий риск развития прогрессирующей хронической почечной недостаточности. Для пациентов с предшествующим хроническим заболеванием почек и для пациентов, у которых развилось ОПП после ТП (в частности, из-за токсичности ингибиторов кальциневрина), риск развития ХПН повышен [37].

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор времени начала заместительной почечной терапии остается клиническим решением: гипергидратация, электролитные и метаболические нарушения (ацидоз), нарастание азотемии являются самыми частыми показаниями (табл. 3) [23, 51]. Современный консенсус, базирующийся на ретроспективных и обсервационных исследованиях, рекомендует как можно раннее начало ЗПТ при ОПП, что связано с подтвержденной лучшей выживаемостью пациентов.

При выборе вида заместительной почечной терапии необходимо руководствоваться клиническим статусом конкретного пациента, врачебной компетенцией и доступными методами. Существует множество прерывистых и постоянных методов. Постоянная вено-венозная гемофильтрация является методом выбора, который отличают наилучшая гемодинамическая стабильность, эффективность и безопасность [8, 23, 24].

Таблица 3

Показания к началу ЗПТ у пациентов с ОПП после трансплантации печени [51]

| |
|---|
| Биохимические показания |
| – Рефрактерная гиперкалиемия >6,5 ммоль/л |
| – Мочевина плазмы >30 ммоль/л |
| – Рефрактерный метаболический ацидоз (pH ≤ 7,1) |
| – Рефрактерные электролитные нарушения: гипернатриемия или гипонатриемия, гиперкальциемия |
| Клинические показания |
| – Диурез <0,3 мл/кг/ч в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов |
| – ОПП в сочетании с первично не функционирующим трансплантатом печени или синдромом полиорганной недостаточности |
| – Рефрактерная гипергидратация |
| – Органные нарушения: перикардит, энцефалопатия, нейропатия, миопатия, уремическое кровотечение |
| – Формирование внутрисосудистого пространства для инфузии плазмы и других продуктов крови и парентерального питания |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что с новым определением РДТ по Otthoff ее частота очень близка к результатам, полученным ранее в исследовании NIDDK, и составляет 23% в обоих исследованиях [26,48]. Наличие РДТ в упомянутых исследованиях было связано со значительным снижением выживаемости пациентов и трансплантатов.

Одним из важнейших выводов из обзора зарубежной литературы является существенная связь между возрастом донора и развитием РДТ [48, 52, 57, 64]. Хотя с известным ограничением в мировой практике используются и доноры 60–70 лет, большая вероятность РДТ и связанное с этим плато повышения риска РДТ при возрасте доноров старше 45 лет должны быть признаны и приняты во внимание [48].

Установлено, что количество баллов по MELD является независимым фактором риска развития РДТ и отражает влияние факторов реципиента на начальную функцию трансплантата. Шкала MELD, принятая США в 2002 г., включает в себя предоперационную концентрацию билирубина, креатинина в плазме и МНО и направлена на выполнение ТП самым тяжелым пациентам в первую очередь. С момента реализации такого подхода к распределению донорских органов в американской литературе стали появляться сообщения о незначительном влиянии величины MELD на выживаемость пациентов. Более низкая посттрансплантационная выживаемость отмечалась только у пациентов с высокими баллами (более 30) по MELD [28, 48]. Возможно, высокий риск смерти во время ожи-

дания трансплантации, как демонстрирует Schaubel и соавт. [53], оправдывает пересадку даже субоптимального трансплантата, если у пациента высокие баллы MELD. В исследовании Otthoff и соавт. [48] продемонстрировано, что количество баллов MELD значительно повышает риск развития РДТ в первую неделю после трансплантации. Не исключена вероятность, что исходно высокие значения билирубина и МНО, детерминирующие высокие значения MELD перед операцией, могут сохраняться повышенными в течение первой недели после операции, однако если печеночная функция сохранена, то это не повод для беспокойства. Точно так же высокие значения креатинина при трансплантациях с высоким MELD могут способствовать повышенным значениям билирубина на 7-й день после трансплантации, и такие случаи тоже попадают под определение РДТ. В обоих случаях хорошо функционирующий трансплантат обычно разрешает эти ситуации, но стойкое повышение билирубина связано с плохим прогнозом. Учитывая эти недостатки определения билирубина и МНО только в одной временной точке, целесообразно оценивать значения билирубина и МНО на 7-й день, для того чтобы уменьшить вклад повышенного билирубина до операции и значительной периоперационной коагулопатии в оценку РДТ. Таким образом, риск РДТ близок к связан с выполнением трансплантации более тяжелым пациентам с высокими баллами MELD. В будущих исследованиях заданы цели снизить частоту РДТ, согласуя донорские и реципиентские риски. ОПП часто ассоциировано с тяжелой степенью РДТ и всегда с ПНФТ, но может выступать и в качестве изолированного клинического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 246 с.
2. Загайнов В.Е., Серегин А.А., Зайцев А.И. и др. «Синдром обкрадывания» селезеночной артерии после ортотопической трансплантации печени // Вест. транспл. и искусств. органов. 2011. Т. XIII. № 2. С. 87–94.
3. Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г. и др. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики // Вест. транспл. и искусств. органов. 2010. Т. XII. № 1. С. 94–99.
4. Корнилов М.Н. Выбор методики кавальной реконструкции при ортотопической трансплантации печени // Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 126 с.
5. Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Ухренков С.Г. и др. Неотложные состояния при трансплантации печени // Вест. транспл. и искусств. органов. 2010. Т. XII. № 2. С. 10–13.

6. *Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Зимина Л.Н. и др.* Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров // Вест. транспл. и искусств. органов. 2012. Т. XIV. № 1. С. 41–49.
7. *Цирульникова О.М.* Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 283 с.
8. *Agarwal B., Shaw S., Hari M.S., Burroughs A.K., Davenport A.* Continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with liver disease: is circuit life different? // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51. P. 504–509.
9. *Alkofer B., Samstein B., Guarrera J.V. et al.* Extended-donor criteria liver allografts // *Semin Liver Dis.* 2006. Vol. 26. P. 221–233.
10. *Asrani S.K., Kim W.R., Pedersen R.A. et al.* Daclizumab induction therapy in liver transplant recipients with renal insufficiency // *Aliment Pharmacol Ther.* 2010. Vol. 32. P. 776–786.
11. *Barri Y.M., Sanchez E.Q., Jennings L.W. et al.* Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 475–483.
12. *Barshes N.R., Horwitz I.B., Franzini L. et al.* Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7. P. 1265–1270.
13. *Bekker J., Ploem S., de Jong K.P.* Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9. P. 746–757.
14. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004. Vol. 8. P. R204–R212.
15. *Ben-Ari Z., Weiss-Schmilovitz H., Sulkes J. et al.* Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation // *Clin. Transplant.* 2004. Vol. 18. P. 130–136.
16. *Biancofiore G., Pucci L., Cerutti E. et al.* Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. P. 285–291.
17. *Carton E.G., Plevak D.J., Kranner P.W. et al.* Perioperative care of the liver transplant patient: part 2 // *Anesth. Analg.* 1994. Vol. 78. P. 382–399.
18. *Cabezuelo J.B., Ramirez P., Acosta F. et al.* Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation? // *Transplant Proc.* 2003. Vol. 35. P. 1913–1914.
19. *Cabezuelo J.B., Ramirez P., Rios A. et al.* Risk factors of acute renal failure after liver transplantation // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 1073–1080.
20. *Cholongitas E., Shusang V., Germani G. et al.* Long-term follow-up of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus and microemulsified cyclosporine // *Clin. Transplant*; doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01321.x.
21. *Charlton M.R., Wall W.J., Ojo A.O. et al.* Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. S1–S34.
22. *Davenport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al.* ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 2077–2089.
23. *Davenport A., Farrington K.* Dialysis dose in acute kidney injury and chronic dialysis // *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 705–706.
24. *Davenport A.* Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease // *Semin Dial.* 2009. Vol. 22. P. 169–172.
25. *Della-Guardia B., Almeida M.D., Meira-Filho S.P. et al.* Antibody-mediated rejection: hyperacute rejection reality in liver transplantation? A case report // *Transplant Proc.* 2008. Vol. 40. P. 870–871.
26. *Deschenes M., Belle S.H., Krom R.A. et al.* Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // *Transplantation.* 1998. Vol. 66. P. 302–310.
27. *Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. et al.* Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 783–790.
28. *Feng S.* The dilemma of high-risk deceased donor livers: who should get them? // *Liver Transplantation.* 2010. Vol. 16. № 10 (Suppl 2). P. 60–64.
29. *Foxton M.R., Al-Freah M.A., Portal A.J. et al.* Increased Model for End-Stage Liver Disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs // *Liver Transpl.* 2010. Vol. 16. P. 668–677.
30. *Ferreira A.C., Nolasco F., Carvalho D. et al.* Impact of RIFLE classification in liver transplantation // *Clin. Transplant.* 2010. Vol. 24. P. 394–400.
31. *Figueras J., Sabate A., Fabregat J. et al.* Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study // *Transplant Proc.* 1993. Vol. 25. P. 2588–2589.
32. *Fisher L.R., Henley K.S., Lucey M.R.* Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality // *Liver Transpl. Surg.* 1995. Vol. 1. P. 10–15.
33. *Gonzalez F.X., Rimola A., Grande L. et al.* Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation // *Hepatology.* 1994. Vol. 20. P. 565–573.
34. *Hilmi I.A., Planinsic R.M.* Con: venovenous bypass should not be used in orthotopic liver transplantation // *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006. Vol. 20. P. 744–747.
35. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* In press.

36. *Lebron Gallardo M., Herrera Gutierrez M.E. et al.* Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant // *Liver Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 1379–1385.
37. *Lee J.P., Heo N.J., Joo K.W. et al.* Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function // *Nephrol Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 2772–2785.
38. *Mandell M.S., Lezotte D., Kam I., Zamudio S.* Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation // *Liver Transpl.* 2002. Vol. 8. P. 676–681.
39. *Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L.* Con: low central venous pressure during liver transplantation // *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008. Vol. 22. P. 315–317.
40. *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit Care.* 2007. Vol. 11. P. R31.
41. *Mehrabi A., Mood Z.A., Fonouni H. et al.* A single-center experience of 500 liver transplants using the modified piggyback technique by Belghiti // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 466–474.
42. *Merion R.M., Goodrich N.P., Feng S.* How can we define expanded criteria for liver donors? // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45. P. 484–488.
43. *Monteiro I., McLoughlin L.M., Fisher A. et al.* Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO-incompatible liver transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 1648–1649.
44. *Mor E., Tillery W., Solomon H. et al.* The predictive value of hepatocyte glycogen content on liver allograft biopsy. Correlation with early graft function // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 141–143.
45. *Nanashima A., Pillay P., Verran D.J. et al.* Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center // *Transplant Proc.* 2002. Vol. 34. P. 1231–1235.
46. *Niemann C.U., Walia A., Waldman J. et al.* Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 1852–1860.
47. *O’Riordan A., Wong V., McQuillan R. et al.* Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7. P. 168–176.
48. *Othoff K.M., Kulik L., Samstein B. et al.* Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors // *Liver Transplantation.* 2010. Vol. 16. № 8. P. 943–949.
49. *Ploeg R.J., D’Alessandro A.M., Knechtle S.J. et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis // *Transplantation.* 1993. Vol. 55. P. 807–813.
50. *Randall H.B., Klintmalm G.B.* Postoperative intensive care unit management: adult liver transplant recipient // *Busuttil R.W., Klintmalm G.B., eds. Transplantation of the Liver.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. P. 833–852.
51. *Razonable R.R., Findlay J.Y., O’Riordan A. et al.* Critical care issues in patients after liver transplantation // *Liver Transplantation.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 511–527.
52. *Renz J.F., Kin C., Kinkhabwala M. et al.* Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation // *Ann. Surg.* 2005. Vol. 242. P. 556–563.
53. *Schaubel D.E., Sima C.S., Goodrich N.P. et al.* The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 419–425.
54. *Slack A., Yeoman A., Wendon J.* Renal dysfunction in chronic liver disease // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. P. 214.
55. *Shaw B.W.Jr., Martin D.J., Marquez J.M. et al.* Venous bypass in clinical liver transplantation // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 200. P. 524–534.
56. *Strasberg S.M., Howard T.K., Molmenti E.P., Hertl M.* Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation // *Hepatology.* 1994. Vol. 20. P. 829–838.
57. *Tekin K., Imber C.J., Atli M. et al.* A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors // *Transplantation.* 2004. Vol. 77. P. 411–416.
58. *Townsend D.R., Bagshaw S.M., Jacka M.J. et al.* Intraoperative renal support during liver transplantation // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 73–78.
59. *Totsuka E., Fung J.J., Hakamada K. et al.* Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation // *Transplant Proc.* 2004. Vol. 36. P. 1955–1958.
60. *Uemura T., Randall H.B., Sanchez E.Q. et al.* Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. P. 227–233.
61. *Xu X., Ling Q., Wei Q. et al.* An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010. Vol. 9. P. 259–263.
62. *Williams J.* Hepatic transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1990. 245 p.
63. *Zand M.S., Orloff M.S., Abt P. et al.* High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis // *Clin. Transplant.* doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01238.x.
64. *Yersiz H., Shaked A., Olthoff K. et al.* Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 790–794.

ГЕПАТИТ E: НОВАЯ ПРОБЛЕМА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ?

Зубкин М.Л.¹, Семенов Т.А.², Селькова Е.П.¹, Кокоева Ф.К.¹, Червинко В.И.³, Балакирев Э.М.⁴, Алешкин В.А.¹

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

² ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития РФ

³ Институт усовершенствования врачей «МУНКЦ им. П.В. Мандрыка» МО РФ

⁴ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Гепатит E относится к группе энтеральных гепатитов и может иметь характер как эпидемической, так и sporadic infection. Заболевание первоначально регистрировалось только в развивающихся субтропических и тропических странах и было связано с заражением I или II генотипами вируса. Позже sporadic hepatitis E был зарегистрирован в ряде развитых стран Западной Европы, Северной Америки, Юго-Восточной Азии и Океании. Эти случаи были обусловлены инфицированием, как правило, III или IV генотипами вируса гепатита E (HEV). До недавнего времени считалось, что течение болезни имеет обратимый характер и обычно завершается выздоровлением за исключением случаев заражения женщин на поздних сроках беременности, у которых была описана возможность развития fulminant hepatitis. Настоящий обзор посвящен анализу публикаций последних лет, отражающих течение HEV-инфекции у больных с иммунодефицитом, в частности у реципиентов трансплантатов солидных органов, для которых совсем недавно была показана возможность хронизации болезни и трансформации ее в цирроз печени. Представлена информация о первых попытках противовирусной терапии у этих больных.

Ключевые слова: гепатит E, трансплантация органов, цирроз печени.

HEPATITIS E: A NEW PROBLEM IN TRANSPANTOLOGY?

Zubkin M.L.¹, Semenenko T.A.², Selkova E.P.¹, Kokoeva F.K.¹, Chervinko V.I.³, Balakirev E.M.⁴, Aleshkin V.A.¹

¹ Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Cabrichevskiy, Moscow

² N.F. Gamalei Research Institute of Epidemiology and microbiology, Moscow

³ Medical Educational and Research Clinical Center named after P.V. Mandrykov, Moscow

⁴ N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

Hepatitis E is enterically transmitted infection and is the cause of outbreaks and sporadic cases. Disease was originally registered only in the developing subtropical and tropical countries and has been connected with I or II genotypes of hepatitis E virus (HEV). Later sporadic hepatitis E has been registered in a number of the developed countries of Western Europe, North America, South East Asia and Ocenia. These cases have been caused, as a rule, by III or IV genotypes of HEV. Until recently it was considered, that the disease is usually self-limited except pregnant women in which HEV infection is more severe, often leading to fulminant liver failure and death in a significant proportion of patients.

The current review represents the analysis of publications of the last years reflecting the facts that HEV infection may develop in immunosuppressed patients, in particular in liver transplant recipients, who may then serve as long-term carriers of the virus with progression to cirrhosis. The information on the first attempts of antiviral therapy in these patients is presented.

Key words: hepatitis E, organ transplantation, liver cirrhosis.

Статья поступила в редакцию 17.09.12 г.

Контакты: Зубкин Михаил Леонидович, д. м. н., профессор, руководитель клинко-диагностического отдела МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

Тел. +7 (499) 196-19-53, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

До последнего времени вирус гепатита E (HEV) рассматривался в качестве одной из главных причин эпидемических и спорадических случаев гепатита вирусной этиологии, передающегося водным путем в тропических и субтропических регионах, как правило, с низким уровнем социально-экономического развития. В то же время было известно, что в развитых странах Европы, Азии, Северной Америки и в Австралии гепатит E (ГЕ) встречается исключительно в виде спорадических случаев в качестве «завозной» или аутохтонной инфекции. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении частоты инфицирования HEV в этих регионах за последние годы с уровнем носительства антител к вирусу в диапазоне от 5 до 20% и тенденцией к большей частоте их обнаружения у лиц старшего возраста [55]. В разных субъектах Российской Федерации частота обнаружения анти-HEV колеблется от 0 до 4,0–6,6% и даже 15,8% [1, 2, 4, 5].

HEV является единственным представителем рода *Hepevirus* в семействе *Hepeviridae* и представляет собой небольшую округлую частицу без наружной оболочки размером 27–34 нм с одноцепочечной РНК и тремя открытыми рамками считывания (ORFs), каждая из которых кодирует синтез определенного белка или группы белков [3, 13, 27, 49, 52, 84].

Анализ вирусного генома позволил выделить четыре генотипа вируса [75]. Предположительно существует и пятый генотип HEV, изолированный от цыплят с синдромом гепатоспленомегалии [35]. В каждом из четырех генотипов выделено множество подтипов [60].

Деление на генотипы имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение. В частности, генотипы 1 (выявлен в некоторых странах Азии и Африки) и 2 (диагностирован в Мексике, а также в некоторых западно-африканских странах, в частности в Нигерии и Чаде) были выделены только у человека и других приматов (антропонозы) преимущественно в случаях заболевания, обусловленных водным путем передачи HEV. Генотипы 3 (обнаружен в Европе, Северной Америке, Японии и Корее, Австралии и Новой Зеландии, а также в Аргентине) и 4 (распространен в некоторых азиатских странах, таких как Китай, Тайвань, Вьетнам и Япония) связывают с гепатитом, развивающимся после употребления в пищу недостаточно термически обработанного мяса некоторых домашних (чаще свинья) или диких (главным образом, кабаны и олени) животных (зоонозы) [60, 70, 75].

При инфицировании 1-м или 2-м генотипами вируса заболеваемость имеет как эпидемический, так и спорадический характер, а заражение чаще происходит в сезоны дождей или в периоды стихийных бедствий, например, наводнений [73, 80]. Зараже-

ние 3-м или 4-м генотипами обуславливает развитие, как правило, аутохтонного гепатита. Заболеваемость не отличается сезонностью и имеет спорадический характер. Инфицированию этими генотипами также подвержены и другие животные (коровы, козы, овцы, верблюды, макаки, лошади, собаки, кошки, грызуны, мангусты), являющиеся природным резервуаром вируса [11, 29, 69, 74, 82]. Они могут стать источником заражения в случае контакта с ними человека. Также была описана возможность экспериментальной передачи вируса от человека к животному (обратная зоонозная трансмиссия) после заражения домашних свиней кровью инфицированного больного [72]. При этом в печени животных определялись признаки воспаления, а в различных органах, в том числе в мышцах, была обнаружена вирусная РНК.

Возможно, 3-й и 4-й генотипы HEV менее патогенны по сравнению с 1-м и 2-м генотипами. При этом существует предположение, что 4-й генотип определяет более тяжелое поражение печени, чем 3-й генотип вируса [65].

Помимо основного энтерального механизма передачи HEV существует вертикальный (перинатальный) путь инфицирования [53]. Также имеются указания на возможность парентерального пути распространения этой инфекции, о чем свидетельствуют высокая частота выявления анти-HEV среди доноров крови в индустриально развитых странах [28], обнаружение РНК HEV у значительного числа лиц, подвергшихся множественным гемотрансфузиям, экспериментальная возможность инфицирования обезьян от больного человека [91], а также доказанные случаи трансфузионного заражения с подтверждением идентичности вируса у донора и реципиента [10, 20]. В то же время данные о количестве пациентов с маркерами перенесенной HEV-инфекции, получавших лечение программным гемодиализом, противоречивы. Наряду с точкой зрения о более частом обнаружении анти-HEV у диализных больных по сравнению с общей популяцией в том же регионе [34, 51] имеются сведения, опровергающие эту информацию [81], что предполагает необходимость дальнейшего изучения указанной проблемы.

Также неоднозначны показатели распространенности анти-HEV IgG среди реципиентов трансплантата солидных органов. Частота их выявления колеблется от 2,1% [18, 72] до 6 и даже 16% [17, 37]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что среди реципиентов почечного трансплантата, наблюдавшихся в Московском городском нефрологическом центре, она достигала 9,7% (неопубликованные данные).

При гепатите E преобладает фекально-оральный механизм передачи, а продолжительность инкуба-

ционного периода колеблется в пределах от 15 до 45–64 дней. Инфицированию в большей степени подвержены мужчины [90, 92] старше 30 лет, частота фатальных фульминантных форм достигает 1–2% и даже 6,5% [66, 89, 91]. Неблагоприятное течение HEV-инфекции наблюдалось, как правило, у пожилых, у лиц с длительным предшествующим хроническим заболеванием печени, а также у беременных женщин [8, 92]. Летальные исходы были отмечены у 25–70% пациентов с циррозом печени [54, 92] и у 15–20% [66], а по некоторым данным, у 30% беременных [12, 26]. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных исходов HEV-инфекции при беременности оказалась непосредственно связана с более высоким уровнем вирусной нагрузки, с носительством генных мутаций рецептора прогестерона и блокирующего фактора, индуцированного прогестероном, а также с высоким уровнем соотношения IL-12/IL-10 [16]. Также была установлена связь фульминантного гепатита E с дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета, при котором уменьшение числа CD4-клеток и возникающее вследствие этого снижение продукции IFN- γ и TNF- β сочетается с экспансией В-клеток и избыточной секрецией анти-HEV IgG [79].

Отмечая в целом схожесть клинических проявлений острого гепатита E при эпидемическом распространении и спорадических случаях, Aggarwal [8] обращал внимание на существующие различия. В эндемичных регионах пик заболеваемости приходится на мужчин еще более старшего возраста, а также на лиц с предшествующими хроническими заболеваниями печени или употребляющими алкоголь. У этих пациентов отмечались более тяжелое течение болезни и более высокая смертность. В отличие от высокоэндемичных, в регионах с более низкой распространенностью HEV-инфекции практически не описаны неблагоприятные исходы у беременных женщин. Наиболее частыми симптомами ОГЕ являются желтуха (наблюдается у 86% больных), слабость (71%), анорексия (65%), абдоминальный дискомфорт (26%), тошнота (11%), рвота (7%) и лихорадка (8%), а предикторами летального исхода могут быть высокие показатели билирубина и азота мочевины в крови, а также сниженный уровень международного нормализованного отношения [92].

Как и при других вирусных гепатитах, основу диагностики гепатита E составляют серологические и молекулярно-биологические методы. Наиболее широко в клинической практике применяется определение в крови антител к вирусу класса IgG и IgM с помощью иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA). При этом об остроте процесса свидетельствует наличие анти-HEV IgM в сыворотке

крови. В случае их отсутствия, по мнению Huang и соавт. [36], острая фаза заболевания может подтверждаться четырехкратным повышением уровня анти-HEV IgG низкой avidности.

Наиболее надежным маркером активной HEV-инфекции является вирусная РНК, которая может определяться в крови, желчи и/или кале больного с помощью метода полимеразной цепной реакции (RT-PCR). РНК HEV обычно выявляется в интервале от 6 до 40 дней после экспозиции вируса [83, 89] и за несколько дней до повышения активности АЛТ и появления антител к HEV.

До недавнего времени общепризнанными являлись представления о том, что течение ГЕ имеет самоограниченный характер, а типичная продолжительность заболевания, как правило, не превышает одного месяца [3, 66]. Таким образом, возможность хронизации HEV-инфекции не предполагалась.

Однако в 2006–2009 гг. появились сообщения о пролонгированном течении ГЕ у пациентов с иммунными нарушениями. Так, Vanas и соавт. [14] впервые сообщили о реципиенте почечного трансплантата с повышенным уровнем активности печеночных энзимов и морфологической картиной активного гепатита, у которого в течение трех лет наблюдалось персистирование РНК HEV в крови и фекалиях. Также первоначально определялись anti-HEV IgM, а впоследствии и anti-HEV IgG. Полученный изолят вируса авторы определили как Ger-JS, который был близок к возбудителю заболевания у свиней. О возможности затяжного течения HEV-инфекции у immunocompromised больных, получавших химиотерапию по поводу онкогематологических заболеваний или страдавших ВИЧ-инфекцией, сообщали также Peron и соавт. [71], Tamura и соавт. [85] и Colson и соавт. [21].

Дальнейшее развитие представлений о возможной хронизации ГЕ произошло после того как исследователи из Франции Kamaq и соавт. [39, 41] опубликовали результаты наблюдений за 327 реципиентами, которым с начала января 2004 года до конца декабря 2006 года была выполнена трансплантация почки, почки с поджелудочной железой или печени. Частота выявления анти-HEV IgG среди всех реципиентов составила 13,5%; у больных после пересадки почки – 14,5%, а у пациентов после трансплантации печени – 10,4%. За время наблюдения у 14 из 217 (6,5%) больных с хотя бы кратковременным повышением активности трансаминаз был диагностирован острый ГЕ (у 12 – генотип 3, у 2 – генотип верифицировать не удалось). 9 из них были реципиентами почечного трансплантата (РПТ), 3 – печеночного трансплантата (РПечТ) и 2 – трансплантата почки и поджелудочной железы (РППЖТ). У 7 из 14 пациентов заболевание имело бессимптомный характер и было диагностировано благода-

ря лабораторному контролю, который проводился всем реципиентам каждые 3–4 месяца после операции. У остальных больных этой группы определялась клиническая симптоматика, типичная для острого вирусного гепатита. Никто из них не выезжал за пределы Франции в течение года до развития HEV-инфекции. Два пациента имели контакт с животными (один – с курами и кроликами, другой – с птицами). У всех 14 реципиентов за время наблюдения функция трансплантата не ухудшалась, а иммуносупрессия оставалась стабильной на протяжении шести месяцев до инфицирования и после развития гепатита. 9 больным была выполнена пункционная биопсия печени. В биоптатах доминировали внутريدольковые изменения в виде пятнистых некрозов воспалительного характера с включением ацидофильных телец. Портальные тракты были слегка или умеренно расширены за счет преимущественно лимфоцитарной инфильтрации. У 6 пациентов были выявлены единичные ступенчатые некрозы. Индекс гистологической активности и фиброза по шкале Metavir составил в среднем соответственно $1,3 \pm 1,0$ и $0,9 \pm 1,6$ балла.

У 6 из 14 реципиентов произошло полное разрешение заболевания, тогда как у 8 больных на протяжении шести и более месяцев сохранялась повышенная активность печеночных энзимов, а в крови и кале продолжала определяться вирусная РНК. Согласно общепринятым подходам такая клиническая картина соответствовала критериям хронизации вирусного гепатита. 6 из 8 пациентов с хроническим гепатитом E (ХГЕ) была выполнена биопсия печени (четверым – повторно). Во всех биоптатах определялись признаки хронического гепатита, оказавшиеся схожими с морфологическими проявлениями хронического гепатита C – интенсивные инфильтраты портальных трактов, а также ступенчатые некрозы и фиброз [77]. Индекс гистологической активности и фиброза по шкале Metavir составил в среднем соответственно $2,0 \pm 1,0$ и $1,8 \pm 0,8$ балла. Динамика морфологической картины у 4 реципиентов показала нарастание воспалительной активности от уровня $1,0 \pm 0,8$ до $2,2 \pm 0,9$, а фиброза от уровня $1,2 \pm 0,5$ до $1,5 \pm 0,5$ балла.

Не было установлено статистически значимых различий в уровнях виремии и активности трансаминаз на пике острого ГЕ (ОГЕ) у больных с разрешившимся и хроническим течением заболевания. Однако обращали на себя внимание следующие клиничко-лабораторные особенности: хронизация болезни наблюдалась чаще у реципиентов с более коротким сроком после трансплантации, с более низким уровнем лейкоцитов, лимфоцитов (в частности, CD2, CD3 и CD4) и тромбоцитов крови, а также с более низкой концентрацией креатинина плазмы. Не было установлено различий в ха-

рактере индукционной и поддерживающей иммуносупрессии у больных с ОГЕ и ХГЕ. По мнению авторов, связь более низкого уровня Т-клеток с хронизацией заболевания могла свидетельствовать о роли Т-клеточного ответа в процессе элиминации вируса. Интересно, что связь развития хронической HEV-инфекции с более низким числом CD4 была также показана у ВИЧ-инфицированных больных Kenfak-Foguena и соавт. в 2011 году [50].

При увеличении срока наблюдения за пациентами (с января 2004-го до октября 2008 года) Kamar и соавт. [43] обнаружили ХГЕ уже у 16 из 27 (59,3%) реципиентов трансплантата солидных органов, а при продолжении наблюдения до июня 2009 года – у 22 из 38 (58%) реципиентов [57].

На основании анализа первой группы, состоявшей из 27 больных, было показано, что хронизация HEV-инфекции оказалась связанной с более интенсивной иммуносупрессивной терапией, в частности с более частым применением такролимуса по сравнению с циклоспорином А. В то время как у 12 реципиентов в течение в среднем до 22 (от 7 до 96) месяцев сохранялась виремия, у 4 больных после существенного уменьшения дозы такролимуса в сроки 14, 16, 22 и 23 месяца произошла элиминация вируса. Следует также отметить, что разрешение HEV-инфекции произошло только у реципиентов печеночного трансплантата, которые статистически значимо реже получали индукционную терапию на момент пересадки.

Молекулярно-генетический анализ, выполненный у 35 из 38 реципиентов второй группы с более длительным сроком наблюдения, позволил установить преобладание генотипа 3f (у 27 пациентов) над 3с (у 7) и 3е (у 1 больного).

При эпидемиологическом анализе был установлен исключительно аутохтонный характер инфицирования HEV у всех 38 реципиентов. Никто из них не имел прямых контактов с животными, считающимися природным резервуаром инфекции. Было показано, что в период с 2004-го до 2007 г. заражение происходило только вирусом с генотипом 3f, тогда как после 2007 г. статистически значимо увеличилась частота инфицирования вирусом с генотипом 3с. С помощью бивариантного анализа была установлена связь заражения реципиентов трансплантата солидных органов с более частым употреблением в пищу мяса диких животных и мидий, а также продуктов, произведенных из свинины (сосиски и пр.). Причем связь инфицирования с мясом таких животных, как кабаны, олени и зайцы, была подтверждена также с помощью многофакторного анализа. Полученные данные позволили авторам сформулировать рекомендации для реципиентов, касающиеся необходимости отказа от употребления в пищу термически плохо обработанной свинины и дичи.

В исследуемой группе в острую фазу заболевания не было обнаружено корреляции между уровнем РНК HEV и активностью АЛТ, так же как и различий в вирусной нагрузке и показателях трансаминаз у реципиентов с разными генотипами HEV. В то же время было подчеркнuto, что активность ферментов при ОГЕ у пациентов после трансплантации оказалась существенно ниже по сравнению с той, что определялась у «иммунокомпетентных» больных [23]. Так, у реципиентов показатели АЛТ и АСТ превышали уровень нормальных значений соответственно в 0,5–26 и в 0,6–13 раз, тогда как у пациентов без патологии иммунной системы они были увеличены в 4–150 и 1,5–151 раз [64].

У 22 больных с ХГЕ активность АЛТ на момент диагностики HEV-инфекции оказалась статистически значимо ниже, чем при обратимом течении заболевания, что напоминало характер естественного течения HCV-инфекции [61].

В данном анализе авторы вновь показали отсутствие различий уровня вирусной нагрузки в острую фазу болезни у реципиентов с ОГЕ и ХГЕ. Однако подтвердить более низкий уровень CD4-, CD8- и CD19-лимфоцитов в условиях хронизации на расширенном материале им не удалось.

16 больным с ХГЕ были выполнены повторные биопсии печени. Прогрессирование фиброза более чем на 1 балл наблюдалось у 9 из них. При этом не была выявлена связь нарастания его выраженности с уровнем вирусной нагрузки и активностью АЛТ.

Продолжая изучение накопленных данных, та же группа исследователей из Франции с помощью мультивариантного анализа установила, что независимыми факторами риска, связанными с инфицированием HEV у реципиентов трансплантата солидных органов, являются возраст моложе 52 лет и факт пересадки печени [58]. В этой же публикации авторы сообщили, что у 99 из 700 пациентов после трансплантации солидных органов были обнаружены антитела к HEV в отсутствие виремии. Комбинация анти-HEV IgG (+) и анти-HEV IgM (–) выявлена у 82 больных, анти-HEV IgG (+) и анти-HEV IgM (+) – у 7, анти-HEV IgG (–) и анти-HEV IgM (+) – у 10. При этом за время наблюдения не было установлено ни одного случая реактивации HEV-инфекции. Напротив, Coutre и соавт. [22] описали такую возможность у онкогематологического больного, получавшего химиотерапию.

Ретроспективный анализ данных, полученных из 17 медицинских центров Европы и США, включал в себя результаты наблюдений за 85 реципиентами трансплантата солидных органов, с аутохтонной HEV-инфекцией (68 мужчин и 17 женщин в возрасте 48 лет (от 23 до 77) [47]. 74 пациента были из Франции (52 из Университетского госпи-

таля г. Тулузы), 5 – из Нидерландов, 3 – из Германии и по 1 – из Англии, Бельгии и США. Среди них было 47 РПТ, 26 – РПечТ, 6 – РППЖТ, 2 – трансплантатов печени и почки, 2 – трансплантата сердца, 1 – островковых клеток поджелудочной железы и еще 1 – легких. 35% больных имели контакт с животными, главным образом с кошками и собаками, и только 6% – со свиньями. Признаки инфицирования HEV определялись в среднем через 48 (от 1 до 180) месяцев после трансплантации. Из 82 пациентов, тестированных на наличие вируса, у всех определялась РНК HEV, генотип 3. Анти-HEV IgM выявлена у 41%, а анти-HEV IgG – у 81% больных. Клиническая симптоматика острого гепатита была отмечена лишь у 27 (32%) реципиентов.

У 56 больных (65,9%) развился ХГЕ, причем среди пациентов из клиники Тулузского университета, преобладавших в анализируемой выборке, частота хронизации составила 57,8%, тогда как у реципиентов из других медицинских центров – 78,8% ($p = 0,07$). При унивариантном анализе хроническое течение болезни наблюдалась достоверно чаще у РПечТ, а также в случаях с более коротким интервалом от последнего эпизода острого отторжения до заражения HEV. Была подтверждена значимость для прогноза ХГЕ таких факторов, как более короткий срок после трансплантации до инфицирования, применение такролимуса по сравнению с циклоспорином А, а также более низкие значения АЛТ, АСТ, креатинина и тромбоцитов крови на пике остроты заболевания.

Более частая хронизация ГЕ у РПечТ, возможно связана с изначально имеющим место повреждением и воспалением в пересаженном органе, что могло бы пролонгировать репликацию вируса. Однако указанная гипотеза не вполне согласуется с описанной ранее тенденцией к поздней элиминации вируса у РПечТ с ХГЕ после уменьшения дозы иммуносупрессивных препаратов. Связь развития ХГЕ с ранними сроками после трансплантации, по-видимому, может объясняться более интенсивной иммуносупрессией на этих этапах курации больного. Роль такролимуса в хронизации болезни, возможно, определяется большей по сравнению с циклоспорином А интенсивностью подавления активности Т-клеток или возможным торможением репликации HEV под влиянием циклоспорина А, аналогично тому, как это было показано *in vitro* в отношении HCV [68]. Низкий уровень креатинина у больных с ХГЕ, вероятно, опосредован меньшим интервалом от трансплантации органа до инфицирования HEV, и соответственно, лучшей функцией трансплантата на более ранних сроках после операции. Труднее объяснить связь хронизации ГЕ с низким уровнем тромбоцитов в крови. Существует предположение об иммуноассоциированном ме-

ханизме этого феномена, сходном с эффектом при некоторых других вирусных инфекциях [24].

При многофакторном анализе независимыми предикторами развития ХГЕ в анализируемом многоцентровом исследовании оказались использование такролимуса по сравнению с циклоспорином А: odds ratio – соотношение вероятности (СВ) – 1,87; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,49–1,97 ($p = 0,004$) и более низкое число тромбоцитов в периферической крови на момент диагностики HEV-инфекции (СВ – 1,02; 95% ДИ – 1,001–1,1; $p = 0,04$).

Среди 56 реципиентов с ХГЕ в среднем через 19,5 (10–106) месяца после постановки диагноза у 18 (32,1%) на фоне редукции дозы иммуносупрессантов (главным образом такролимуса) произошла элиминация вируса, тогда как у остальных наблюдалось персистирование виремии. При этом оба варианта течения болезни авторы рассматривали как ХГЕ, на том основании, что продолжительность виремии превышала шесть месяцев при сопутствующем повышении активности трансаминаз. На наш взгляд, в случае полной обратимости клинико-лабораторных проявлений HEV-инфекции в сроки, превышающие шесть месяцев, и в отсутствие гистологического подтверждения гепатита вместо термина «хронический» было бы целесообразно использовать термин «острый гепатит пролонгированного течения».

Вскоре после того как была описана возможность хронизации ГЕ, появились сообщения о неблагоприятных исходах заболевания у больных после трансплантации. В частности, Gerolami и Moal. [32] наблюдали 52-летнего мужчину (пересадка почки в марте 2005 года), у которого с июня 2006 года определялось трехкратное по сравнению с нормальными значениями повышение активности АЛТ. Инфицирование HBV и HCV, а также другие причины гепатита были исключены. Через год в крови были диагностированы анти-HEV IgM и РНК HEV, а еще через несколько месяцев, по данным пункционной биопсии, был выявлен цирроз печени (ЦП).

Еще два случая быстрого прогрессирования ХГЕ в ЦП были прослежены у реципиентов после трансплантации почки и почки с поджелудочной железой через 38 и 22 месяца соответственно [40], а также у двух больных после трансплантации печени в течение пяти лет после инфицирования HEV [33]. Появление признаков фиброза менее чем через два года после развития клинической картины ОГЕ у РПечТ наблюдали Pischke и соавт. [72]. В большой «мультицентровой» группе, состоявшей из 56 реципиентов трансплантата солидных органов с ХГЕ, у 8 (14,3%) произошло развитие ЦП, при этом двум из них потребовалась ретрансплантация печени [47].

Уникальный случай инфицирования реципиента печеночного трансплантата от донора с оккультной HEV-инфекцией сообщили Schlosser и соавт. [76]. У 73-летнего пациента с ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени в августе 2008 г. была диагностирована мультиочаговая гепатоцеллюлярная карцинома. В декабре того же года выполнена ортотопическая трансплантация печени. Донором был 65-летний мужчина, умерший от острой сердечно-сосудистой недостаточности, страдавший инсулинозависимым сахарным диабетом и гиперлипидемией. На момент смерти активность АЛТ была в четыре раза выше нормальных значений. В течение трех месяцев, предшествующих смерти, гемотрансфузии донору не производились. При гистологическом исследовании печени, подлежащей трансплантации, определялась легкая степень жировой дистрофии без признаков хронического гепатита и фиброза. Иммуносупрессивный режим реципиента включал преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным снижением, такролимус и рапамицин. Через 37 дней после трансплантации произошло повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ. Первая биопсия печени (февраль 2009 года) выявила лишь легкую степень жировой дистрофии. При повторной биопсии, выполненной в мае того же года (через 150 дней после трансплантации), на фоне нарастания активности АЛТ была обнаружена картина хронического воспаления, возможно, ассоциированного с острым отторжением. В связи с этим произведено 5 пульсовых введений метилпреднизолона по 500 мг, что привело к быстрому снижению активности печеночных ферментов. Тем не менее в ноябре 2009 года диагностированы признаки ЦП. В феврале 2010 г. пациент умер от септического шока, возможно, вследствие панэнтероколита (в крови и асцитической жидкости определялась *E. coli*). В это же время у больного были обнаружены anti-HEV IgM, anti-HEV IgG и РНК HEV. Ретроспективно маркеры HEV-инфекции выявлены в образцах крови РПечТ от мая 2009 года, тогда как до трансплантации данных за инфицирование HEV не было. При исследовании предсмертной крови донора и ткани трансплантата в момент его изъятия были получены следующие результаты: отсутствие маркеров HEV-инфекции в крови и обнаружение высокой концентрации вируса в ткани печени (генотип 3). Была подтверждена идентичность HEV, выявленного в печени донора и в крови реципиента.

Следует отметить появление сообщений о возможной роли HEV-инфекции в развитии иммуноопосредованных заболеваний, таких как аутоиммунный гепатит [7, 56, 67], болезнь Шегрена [6], мембранозный или мембранопрлиферативный гломерулонефрит [9, 48], пурпура Шенляйна–Геноха [88], гемолиз [87], апластическая анемия [86]

и тромбоцитопения [31, 87]. Следует также отметить возможность развития острого панкреатита разной степени тяжести на фоне течения ОГЕ [15]. Также была показана возможность обострения IgA-нефропатии и ухудшения функции почечного трансплантата в активную фазу HEV-инфекции [48].

Среди возможных внепеченочных осложнений HEV-инфекции в последние годы особенно подробно описаны случаи развития сопутствующих неврологических расстройств, которые осложняли ее течение не только у больных с иммунной дисфункцией, но и у иммунокомпетентных пациентов [25, 30, 38, 44, 59, 63, 78]. В частности, в течение 2004–2009 гг. в двух клиниках Великобритании и Франции среди 126 пациентов с аутохтонным ОГЕ и ХГЕ (у всех генотип 3) наблюдались 7 случаев появления неврологической симптоматики (5,5%). Трое больных с ХГЕ получали иммуносупрессивную терапию – после трансплантации почки (2) и почки и поджелудочной железы (1). Еще один пациент был ВИЧ-инфицированным. У остальных больных с ОГЕ видимой патологии иммунной системы установлено не было. Неврологические осложнения проявлялись воспалительной полирадикулоневритом (у 3 человек), синдромом Гийена–Барре (у 1), билатеральным брахиальным невритом (у 1), энцефалитом (у 1) и атаксией / проксимальной миопатией еще у одного пациента. У трех больных наблюдалось полное разрешение неврологической симптоматики, еще у троих – улучшение с резидуальными явлениями, в одном случае картина заболевания оставалась без улучшений. При этом отсутствие положительной динамики и сохранение остаточной симптоматики имело место вне зависимости от наличия иммунодефицита. Следует отметить, что у всех реципиентов во время заболевания производилась коррекция иммуносупрессивной терапии, а одному из них с полной обратимостью неврологических расстройств назначался фоскавир и внутривенно иммуноглобулин.

В связи с тем что возможность хронического течения HEV-инфекции была установлена относительно недавно, подходы к лечению ХГЕ в настоящее время не определены. Камаг и соавт. [45] впервые применили пэгилированный интерферон- β -2 α (Peg-IFN- β -2 α) в дозе 135 мкг в неделю у трех РПечТ. Одним из реципиентов был 29-летний мужчина после трансплантации трупной печени по поводу фульминантного гепатита В. После индукционной терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ) его базовая иммуносупрессия включала такролимус, микофенолата мофетил и стероиды. Для профилактики HBV-инфекции трансплантата получал регулярные инфузии HBV-гипериммунного иммуноглобулина и профилактическое лечение ламивудином. Через 130 недель после трансплантации

на фоне остававшейся неактивной HBV-инфекции (ДНК HBV не определялась) развился острый гепатит. В крови и кале определили РНК HEV (генотип 3с); анти-HEV IgM были позитивными, а анти-HEV IgG отрицательными. В биоптате печени – картина острого вирусного гепатита (A1F1 по шкале Metavir). Иные причины гепатита помимо HEV-инфекции были исключены. Через 30 недель после постановки диагноза на фоне сохранявшейся виремии доза такролимуса была снижена в такой степени, что его концентрация в крови составляла лишь 2–4 нг/мл. Однако печеночные ферменты оставались повышенными; по-прежнему определялась РНК HEV. По данным повторной пункционной биопсии печени, нарастала воспалительная активность и прогрессировали явления фиброза (A3F2) в отсутствие признаков острого отторжения трансплантата. Через одну неделю после назначения Peg-IFN- β -2 α в условиях остававшейся без изменений иммуносупрессии произошла элиминация вируса и существенно уменьшилась активность трансаминаз. Через 12 недель на фоне отрицательных результатов исследования РНК HEV в крови и кале произошло увеличение активности печеночных энзимов. Данные биопсии свидетельствовали об остром гуморальном отторжении. В крови определялись антидонорские HLA-антитела. Были выполнены пульс-терапия стероидами (10 мг/кг в день в течение трех дней) и шесть сеансов плазмафереза. Дважды вводился ритуксимаб (375 мг/м²), была увеличена доза такролимуса. Активность трансаминаз нормализовалась, сохранялась авиремия, как в отношении HEV-, так и HBV-инфекции на протяжении 6 месяцев после отмены интерферона.

Другим реципиентом был 26-летний мужчина после трупной трансплантации печени по поводу ЦП, также ассоциированного с HBV-инфекцией. После индукционной терапии АТГ базовой иммуносупрессией были такролимус и стероиды, а профилактика HBV-инфекции проводилась HBV-гипериммунным иммуноглобулином и ламивудином. Через 65 недель после трансплантации, в отсутствие ДНК HBV в крови, развилась картина острого гепатита неопределенной этиологии. Морфологическая картина в динамике свидетельствовала о нарастании воспалительной активности и прогрессировании фиброза (A1F0; A2F2; A3F4 по шкале Metavir). В связи с подозрением на гепатотоксичность такролимус был заменен на циклоспорин А. Через три года после рецидива клинических проявлений гепатита в крови была выявлена РНК HEV (генотип 3f). Ретроспективный анализ образцов крови свидетельствовал о наличии HEV-инфекции в предшествующий период. Через 416 недель после острой фазы в целях подготовки больного к ретрансплантации печени было на-

значено лечение Peg-IFN- β -2 α . В результате 12-недельного курса противовирусной терапии была достигнута биохимическая и вирусологическая ремиссии ХГЕ, сохранявшиеся в течение 20 недель после отмены препарата.

Третий реципиент – 58-летний мужчина после трансплантации трупной печени в связи со склерозирующим холангитом также страдал ХГЕ (генотип вируса 3с) с клиническими проявлениями цитолиза. На протяжении 68 недель после инфицирования HEV при стабильном уровне воспалительной активности (A2) произошло прогрессирование фиброза печени от стадии F1 до F4 (шкала Metavir). В результате терапии Peg-IFN- β -2 α была достигнута полная биохимическая и вирусологическая ремиссии. Однако через две недели после отмены лечения, при сохранявшейся нормальной активности трансаминаз, произошел рецидив виремии.

Еще одно наблюдение – за 24-летним мужчиной после почечной трансплантации, выполненной в связи с финальной стадией болезни Альпорта, – свидетельствовало о благоприятном результате трехмесячного курса интерферонотерапии [42]. Острый эпизод HEV-инфекции произошел через 49 месяцев после трансплантации и характеризовался повышенной активностью трансаминаз. При этом в крови была выявлена РНК HEV (генотип 3f), а также анти-HEV IgG и анти-HEV IgM. Ретроспективный анализ замороженной плазмы свидетельствовал об отсутствии HEV-инфицирования за 4 месяца до острой фазы. Другие причины гепатита были исключены. В последующем сохранялись виремия и повышенный уровень активности печеночных ферментов. Через 113 месяцев после трансплантации ввиду утраты функции трансплантата больному было назначено лечение программным гемодиализом. Отмена иммуносупрессии не привела к позитивной динамике показателей активности ХГЕ. В связи с планируемой повторной трансплантацией почки, несмотря на отсутствие значимого прогрессирования морфологических изменений (по данным пункционной биопсии характер морфологической картины в печени оценивался A2F1 по шкале Metavir), было принято решение о назначении Peg-IFN- β -2 α в дозе 135 мкг/нед. Через три недели произошла нормализация активности трансаминаз; в крови перестала определяться РНК HEV (отрицательный результат определения вируса в кале достигнут через два месяца). Через три месяца, то есть к предполагаемому моменту окончания противовирусной терапии, развился острый криз отторжения трансплантата, потребовавший выполнения трансплантатэктомии. Интерферон был отменен. У пациента сохранялся устойчивый вирусологический ответ (УВО), под которым понимается отсутствие виремии и нормальные показатели печеноч-

ных ферментов через шесть месяцев после окончания лечения.

В связи с тем что рибавирин имеет широкий спектр активности против РНК-содержащих вирусов и учитывая его хорошую переносимость, апробированную при лечении хронического гепатита С, Mallet и соавт. [62] применили 12-недельный курс этого препарата в дозе 12 мг/кг массы тела для лечения ХГЕ у 40-летнего реципиента трансплантатов почки и поджелудочной железы, а также у 57-летней больной с тяжелым генетически обусловленным иммунодефицитом, выражавшимся идиопатической CD4 Т-лимфоцитопенией и первичным дефицитом 1, 2 и 4-го подклассов IgG. Через две недели терапии у обоих пациентов нормализовались показатели активности АЛТ, а через четыре недели была достигнута элиминация вируса. Переносимость препарата была удовлетворительной. Биохимическая и вирусологическая ремиссии сохранялись в течение соответственно трех и двух месяцев наблюдения за этими больными.

Kamar и соавт. [46] также наблюдали шесть реципиентов почечного трансплантата, у которых в крови персистировала РНК HEV на протяжении в среднем 36,5 месяца (от 11 до 46). Среди них были 5 мужчин и 1 женщина в возрасте от 48 до 70 лет (в среднем 54 года). Этим больным в зависимости от величины клиренса креатинина была назначена монотерапия рибавирином в дозе 600–800 мг/сут продолжительностью три месяца. Во время противовирусного лечения характер иммуносупрессии коррекции не подвергался. На 15-й день терапии рибавирином исчезновение вирусной РНК произошло у 4 из 6 больных. На протяжении последующих шести месяцев наблюдения ремиссия у них сохранялась. У 5-го пациента элиминация вируса произошла на 21-й день, а у 6-го – через два месяца после назначения препарата. У этих двух реципиентов с поздним развитием авиремии на фоне противовирусной терапии развился рецидив HEV-инфекции. Возможно, скорость и полнота ответа на лечение рибавирином может служить предиктором УВО при ХГЕ.

Об удачном опыте применения рибавирина при ХГЕ у 57-летнего реципиента сердечного трансплантата, страдавшего ишемической кардиомиопатией, также сообщили Chaillon и соавт. [19]. Через три месяца послеоперационного периода произошло повышение активности АЛТ и АСТ до уровня четырех и двух нормальных значений соответственно. Указаний на присоединение инфекций HBV, HCV, CMV, EBV не было. Суточное употребление алкоголя не превышало 20 граммов. Признаки дисфункции и отторжения трансплантата отсутствовали. Через 24 месяца после трансплантации были выявлены anti-HEV IgM и IgG, а также РНК HEV

в количестве $4,7 \text{ Log}_{10}$ коп/мл (генотип 3с). Следует отметить аутохтонный характер инфицирования, поскольку в течение нескольких последних лет больной за пределы своего города в Центральной Франции не выезжал. Однако вблизи от места его проживания содержали свиней. Жена пациента была серонегативна, у 16-летней дочери определялись anti-HEV IgG. При эластометрии плотность печеночной ткани составила 9,2 кПа. По данным пункционной биопсии печени выявлена легкая воспалительная активность и слабый фиброз (A1F1 по шкале Metavir). Через 30 месяцев после начала гепатита было назначено лечение рибавирином в дозе 17 мг/кг в сутки в течение трех месяцев. Через 4 недели после начала терапии произошла элиминация вируса из крови и кала и нормализация показателей АЛТ и АСТ. Вирусологическая ремиссия сохранялась на протяжении всех четырех месяцев наблюдения. Главным нежелательным явлением было умеренное снижение гемоглобина, которое не потребовало дополнительной терапии.

В связи с социальной и медицинской значимостью HEV-инфекции высока актуальность специфической профилактики этого заболевания. В настоящее время две кандидатные вакцины против ГЕ, произведенные на основе укороченных структурных белков, достигли стадии клинических испытаний.

Таким образом, полученные за последние годы новые данные об особенностях течения HEV-инфекции в условиях иммуносупрессии, представляют несомненный интерес в аспекте ее диагностики и лечения у реципиентов трансплантата солидных органов. Развитие клинических проявлений гепатита у этих больных предполагает настороженность в отношении HEV в качестве возможного этиологического фактора. Однако станет ли гепатит Е новой серьезной проблемой трансплантологии, покажет ближайшее будущее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин С.Н., Алаторцева Г.И., Буриев А.Я. и др. Особенности распространения вируса гепатита Е в эндемичном и неэндемичном районах // Вопросы вирусологии. 2002. Т. 2. С. 18–21.
2. Кузьменко Е.В., Вахина Л.Н. К вопросу о частоте обнаружения антител к вирусу гепатита Е у населения неэндемичных районов на примере Магаданской области // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2004. Т. 5. С. 67–68.
3. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты // ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава». М., 2007. 349 с.
4. Семенов Т.А., Сипачева Н.Б., Шилова В.Н. и др. Клинико-эпидемиологические особенности гепатита Е и его распространенность в ряде регионов России (по материалам банка сывороток крови) // Сб. науч. труд. РМАПО «Актуальные вопросы эпидемиологии инф. болезней». М., 2011. Т. 10.
5. Федорова О.Е., Балаян М.С., Михайлов М.И. и др. Гепатит Е в неэндемичном районе – антитела к вирусу гепатита Е в различных группах населения // Вопросы вирусологии. 1996. Т. 41 (3). С. 104–107.
6. Якимчук К.С. Хроническая инфекция вирусами гепатитов и герпеса у пациентов с болезнью Шегрена // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133 (1). С. 67–71.
7. Якимчук К.С., Малинникова Е.Ю., Полещук В.Ф., Михайлов М.И. Роль вирусов гепатита А и Е в развитии аутоиммунных заболеваний // Вопросы вирусологии. 2011. Т. 56 (4). С. 27–29.
8. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives // J. Gastroenterol Hepatol. 2011. Vol. 26 (1). P. 72–82.
9. Ali G., Kumar M., Bali S.K., Wadhwa W.B. Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis // Indian. J. Nephrol. 2001. Vol. 11 (2). P. 70–72.
10. Arankalle V.A., Chobe L.P. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: Evidence for post-transfusion hepatitis E // Vox Sang. 2000. Vol. 79. P. 72–74.
11. Arankalle V.A., Joshi M.V., Kulkarni A.M. et al. Prevalence of antihepatitis E virus antibodies in different Indian animal species // J. Viral Hep. 2001. Vol. 8. P. 223–227.
12. Atabek M.E., Fyndyk D., Gulyuz A., Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey // Health Policy. 2004. Vol. 67. P. 265–269.
13. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // Intervirology. 1983. Vol. 20. P. 23–31.
14. Banas B., Tausch U., Hofstadter F. et al. Infection with hepatitis E: virus first report of a chronic case and molecular characterization of the virus // J. of Clinical Virology. 2006. Vol. 36 (2): S162. P. 328.
15. Bhagat S., Wadhawan M., Sud R., Arora A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature // Pancreas. 2008. Vol. 36 (4). P. 424–427.
16. Bose P.D., Das B.C., Kumar A. et al. High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with Hepatitis E-related poor pregnancy outcome // J. Hepatol. 2011. Vol. 54 (6). P. 1107–1113.
17. Buffet C., Laurent-Puig P., Chandot S. et al. A high hepatitis E virus seroprevalence among renal transplantation and haemophilia patient populations // J. Hepatol. 1996. Vol. 24. P. 122–125.
18. Buti M., Cabrera C., Jardi R. et al. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? // Liver Transplantation. 2010. Vol. 16. P. 106–107.
19. Chaillon A., Sirinelli A., De Muret A. et al. Sustained virologic response with ribavirini in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation // J. of Heart and Lung Transplantation. 2011. Vol. 30 (7). P. 841–843.

20. Colson P., Coze C., Gallian P. et al. Transfusion-associated hepatitis E, France // *Emerg Infect Dis*. 2007. Vol. 13. P. 648–649.
21. Colson Ph., Kaba M., Moreau J., Brouqui Ph. Hepatitis E in an HIV-infected patient // *J. of Clinical Virology*. 2009. Vol. 45. P. 269–271.
22. Coutre P., Meisel H., Hofmann J. et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation // *Gut*. 2009. Vol. 58. P. 699–702.
23. Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S. et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries // *Lancet Infect Dis*. 2008. Vol. 8. P. 698–709.
24. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhaes M., Antonietti C.L. et al. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection // *Hematology*. 2009. Vol. 14. P. 49–58.
25. Despirres L.A., Kaphan E., Attarian S. et al. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010 // *Emerg Infect Dis*. 2011. Vol. 17 (8). P. 1510–1512.
26. Emerson S.U., Purcell R.H. Hepatitis E virus // *Rev Med Virol*. 2003. Vol. 13. P. 145–154.
27. Emerson S.U., Anderson D., Arankalle A. et al. Virus taxonomy VIIIth report of the ICTV // Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A., ed. *Hepevirus*. London: Elsevier/Academic Press. 2004. P. 851–853.
28. Emerson S.U., Purcell R.H. Running like water – the omnipresence of hepatitis E // *N Engl J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 2367–2368.
29. Favorov M.O., Kosoy M.Y., Tsarev S.A. et al. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States // *J. Infect Dis*. 2000. Vol. 181. P. 449–455.
30. Fong F., Illahi M. Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2009. Vol. 111. P. 193–195.
31. Fourquet E., Mansuy J.M., Bureau C. et al. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E // *J. Clin Virol*. 2010. Vol. 48 (1). P. 73–74.
32. Gerolami R., Moal V. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient // *N Engl J. Med*. 2008. Vol. 21. P. 859–860.
33. Haagsma E.B., van den Berg A.P., Porte R.J. et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients // *Liver Transplantation*. 2008. Vol. 14. P. 547–553.
34. Halfon Ph., Ouzan D., Chanas M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibody in haemodialysis patients // *Lancet*. 1994. Vol. 344 (8924). P. 746.
35. Haqshenas G., Shivaprasad H.L., Woolcock P.R. et al. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitisplenomegaly syndrome in the United States // *J. Gen Virol*. 2001. Vol. 82. P. 2449–2462.
36. Huang S., Zhang X., Jiang H. et al. Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E // *PloS one*. 2010. Vol. 5 (10). P. 1–7.
37. Ibarra H., Riedemann S., Reinhardt G. et al. Anti-HEV in dialysis and renal transplant patients in an endemic region in Chile // *Clin Nephrol*. 1998. Vol. 50. P. 267–268.
38. Kamani P., Baijal R., Amarapurkar D. et al. Guillain-Barre syndrome associated with acute hepatitis E // *Indian J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 24. P. 216.
39. Kamar N., Peron J.M., Ouezzani L. et al. Hepatitis E virus infection can evolve to chronic hepatitis in organ-transplant patients // *J. Hepatol*. 2007. Vol. 46 (1). P. 70–71.
40. Kamar N., Mansuy J.-M., Cointault O. et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney and kidney – pancreas-transplant recipients // *Am J. Transplant*. 2008. Vol. 8. P. 1744–1748.
41. Kamar N., Selves J., Mansuy J.-M. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients // *N Engl J. Med*. 2008. Vol. 21. P. 811–817.
42. Kamar N., Abravanel F., Garrouste C. et al. Three-month pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. Vol. 25. P. 2792–2795.
43. Kamar N., Abravanel F., Selves J. et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation // *Transplantation*. 2010. Vol. 89 (3). P. 353–360.
44. Kamar N., Izopet J., Cintas P. et al. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis // *Am J. Transplant*. 2010. Vol. 10. P. 1321–1324.
45. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F. et al. Pegylated interferon- β for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation // *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol. 50. P. 30–33.
46. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F. et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. P. 1612–1618.
47. Kamar N., Garrouste C., Haagsma E.B. et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140 (5). P. 1481–1489.
48. Kamar N., Weclawiak H., Guilbeau-Frugier C. et al. Hepatitis E virus and kidney in solid-organ transplant patients // *Transplantation*. 2012. Vol. 93 (6). P. 617.
49. Kane M.A., Bradley D.W., Shrestha S.M. et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal, Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets // *JAMA*. 1984. Vol. 252. P. 3140–3145.
50. Kenfak-Foguena A., Schoni-Affolter F., Burgisser Ph. et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland // *Emerging Infectious Diseases*. 2011. Vol. 17 (6). P. 1074–1078.
51. Kikuchi K., Yoshida T., Kimata N. et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in regular hemodialysis patients // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2006. Vol. 10 (2). P. 193–197.
52. Krawczynski K., Bradley D.W. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus – associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques // *J. Infect Dis*. 1989. Vol. 159. P. 1042–1049.
53. Kumar R.M., Uduman S., Rana S. et al. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus in

- the United Arab Emirates // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001. Vol. 100. P. 9–15.
54. Kumar A.S., Kumar S.P., Singh R. *et al.* Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 387–394.
 55. Kuniholm M.H., Purcell R.H., Mc Quillan G.M. *et al.* Epidemiology of hepatitis E in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *J. Infect Dis* 2009. Vol. 200. P. 48–56.
 56. Le Cann P., Tong M.J., Werneke J., Coursaget P. Detection of antibodies to hepatitis E virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 32 (4). P. 387–389.
 57. Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K. *et al.* Characteristics of Autochthonous Hepatitis E Virus Infection in Solid-Organ Transplant Recipients in France // *J. Infect Dis.* 2010. Vol. 202 (6). P. 835–844.
 58. Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France // *Emerging Infectious Diseases CME.* 2011. Vol. 17 (1). P. 30–37.
 59. Loly J.P., Rikir E., Seivert M. *et al.* Guillain–Barre syndrome following hepatitis E // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 1645–1647.
 60. Lu L., Li C., Hagedorn C.H. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: Genetic diversity, subtypes and zoonosis // *Rev. Med. Virol.* 2006. Vol. 16. P. 5–36.
 61. Maheshwari A., Ray S., Thuluvath P.J. Acute hepatitis C // *Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 321–332.
 62. Mallet V., Nicand E., Sultanik Ph. *et al.* Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E // *Ann Intern Med.* 2010. Vol. 153. P. 85–89.
 63. Mandal K., Chopra N. Acute transverse myelitis following hepatitis E virus infection // *Indian Pediatr.* 2006. Vol. 43. P. 365–366.
 64. Mansuy J.M., Abravanel F., Miedouge M. *et al.* Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period // *J. Clin Virol.* 2009. Vol. 44. P. 74–77.
 65. Mizuo H., Yazaki Y., Sugawara K. *et al.* Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan // *J. Med Virol.* 2005. Vol. 76. P. 341–349.
 66. Mushahwar I.K. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention // *J. of Medical Virology.* 2008. Vol. 80. P. 646–658.
 67. Nagasaki F., Ueno Y., Mano Y. *et al.* A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis // *Tohoku J. Exp. Med.* 2005. Vol. 206 (2). P. 173–179.
 68. Nakagawa M., Sakamoto N., Enomoto N. *et al.* Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 313. P. 42–47.
 69. Nakamura M., Takahashi K., Taira K. *et al.* Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan. Demonstration of anti HEV antibodies and a full genome nucleotide sequence // *Hepatol Res.* 2006. Vol. 34. P. 137–140.
 70. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus // *Virus Res.* 2007. Vol. 127. P. 216–228.
 71. Peron J-M., Mansuy J-M., Recher C. *et al.* Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient // *J. Gastroenter. and Hepatol.* 2006. Vol. 21. P. 1221–1226.
 72. Pischke S., Suneetha P.V., Baechlein C. *et al.* Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients // *Liver Transplant.* 2010. Vol. 16. P. 74–82.
 73. Prinja S., Kumar S., Reddy G.M. *et al.* Investigation of viral hepatitis E outbreak in a town in Haryana // *J. Commun Dis.* 2008. Vol. 40. P. 249–254.
 74. Saad M.D., Hussein H.A., Bashandy M.M. *et al.* Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt // *Infect. Genet. Evol.* 2007. Vol. 7. P. 368–373.
 75. Schlauder G.G., Mushahwar I.K. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus // *J. Med Virol.* 2001. Vol. 65. P. 282–292.
 76. Schlosser B., Stein A., Neuhaus R. *et al.* Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient // *J. of Hepatology.* 2011; Jul 26. [Epub ahead of print].
 77. Selves J., Kamar N., Mansuy J.M., Peron J.M. Hepatitis E virus: A new entity // *Ann. Pathol.* 2010. Vol. 30 (6). P. 432–438.
 78. Sood A., Midha V., Sood N. Guillain–Barre syndrome with acute hepatitis E // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3667–3668.
 79. Srivastava R., Aggarwal R., Sachdeva S. *et al.* Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2011. Vol. 26 (2). P. 306–311.
 80. Swain S.K., Baral P., Hutin Y.J. *et al.* A hepatitis E outbreak caused by a temporary interruption in a municipal water treatment system, Baripada, Orissa, India, 2004 // *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.* 2010. Vol. 104. P. 66–69.
 81. Sylvan S.P.E., Jacobson S.H., Christenson B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden // *J. of Medical Virology.* 1998. Vol. 54. P. 38–43.
 82. Takahashi K., Kitajima N., Abe N., Mishihiro S. Complete or near complete sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer and five patients who ate the deer // *Virology.* 2004. Vol. 330. P. 501–505.
 83. Takahashi M., Kosakai S., Mizuo H. *et al.* Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection // *J. Clin Microbiol.* 2005. Vol. 43. P. 49–56.
 84. Tam A.W., Smith M.M., Guerra M.E. *et al.* Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome // *Virology.* 1991. Vol. 185. P. 120–131.
 85. Tamura A., Shimizu Y.K., Tanaka T. *et al.* Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma // *Hepatol Res.* 2007. Vol. 37. P. 113–120.

86. *Thapa R., Ghosh A.* Childhood autoimmune hemolytic anemia following hepatitis E virus infection // *J. Paediatr. Child. Health.* 2009. Vol. 45 (1–2). P. 71–72.
87. *Thapa R., Mallick D., Ghosh A.* Childhood hepatitis E infection complicated by acute immune thrombocytopenia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009. Vol. 31 (2). P. 151.
88. *Thapa R., Biswas B., Mallick D.* Henoch–Schonlein purpura triggered by acute hepatitis E virus infection // *J. Emerg Med.* 2010. Vol. 39 (2). P. 218–219.
89. *Tokita H., Harada H., Gotanda Y. et al.* Molecular and serological characterization of sporadic acute hepatitis E in a Japanese patient infected with a genotype 3 hepatitis E virus in 1993 // *J. Gen. Virol.* 2003. Vol. 84. P. 421–427.
90. *Tumer J., Godkin A., Neville P. et al.* Clinical characteristics of hepatitis E in «Non-Endemic» population // *J. Med Virol.* 2010. Vol. 82 (11). P. 1899–1902.
91. *Xia N.S., Zhang J., Zheng Y.J. et al.* Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey // *Vox Sang.* 2004. Vol. 86. P. 45–47.
92. *Zhang S., Wang J., Yuan Q. et al.* Clinical characteristics and risk factors of sporadic Hepatitis E in central China // *Virology Journal.* 2011. Vol. 8. P. 152.

АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ МИРОВОГО ОПЫТА

Цирульникова И.Е., Шевченко О.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

В обзоре представлен анализ данных мировой научной литературы по результатам проведения АВО-несовместимой трансплантации печени у детей и взрослых. Описаны применявшиеся ранее, а также современные протоколы ведения АВО-несовместимых реципиентов из разных трансплантологических центров. Проведение АВО-несовместимой трансплантации печени взрослым реципиентам по-прежнему сопряжено с повышенным риском иммунологических осложнений, в то время как ближайшие и отдаленные результаты АВО-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при АВО-совместимой трансплантации. Таким образом, АВО-несовместимая трансплантация печени является целесообразной для реципиентов любой возрастной группы в экстренных ситуациях, а также у детей при отсутствии АВО-совместимых потенциальных родственников доноров.

Ключевые слова: трансплантация печени, АВО-несовместимая трансплантация печени у детей.

ABO-INCOMPATIBLE PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION: THE ANALYSIS OF WORLD EXPERIENCE

Tsirulnikova I.E., Shevchenko O.P.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

In the review we present the world scientific literature data analysis of the results of ABO-incompatible liver transplantation in children and adults. Used previously and modern protocols of pre- and postoperative management of ABO-incompatible recipients from different transplant centers are described. While adult ABO-incompatible liver transplantation is still linked with increased risk of immune complications, short and long-term results of ABO-incompatible liver transplantation in children are similar to those of ABO-compatible transplantation. We conclude that ABO-incompatible liver transplantation is reasonable in urgent cases for recipients of all age groups and for children without possible ABO-compatible living related donors.

Key words: liver transplantation, pediatric ABO-incompatible liver transplantation.

В условиях значительного дефицита донорских органов трансплантация печени от живого родственного донора зачастую является единственным возможным методом лечения детей с необратимыми заболеваниями печени. Потенциальный родственник донор фрагмента печени должен отвечать ряду требований, среди которых одним из ведущих

на протяжении многих лет являлась совместимость по системе АВО. Трансплантация от донора, не совместимого по группе крови, исторически приводила к более низкой выживаемости трансплантатов и реципиентов из-за значительного увеличения частоты развития отторжения, а также сосудистых и билиарных осложнений.

Статья поступила в редакцию 11.10.12 г.

Контакты: Цирульникова Ирина Евгеньевна, врач-педиатр отделения абдоминальной хирургии и трансплантации
Тел. 8 903 739 43 92, e-mail: irish7@inbox.ru

АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА

По данным исследований 1960-х гг., трансплантация солидных органов, особенно почек, от АВО-несовместимого донора связана с высоким риском сверхострого отторжения и низкой выживаемостью трансплантата [4, 41, 42]. АВО-несовместимая трансплантация печени проводилась исключительно в случае экстренной необходимости при отсутствии совместимого органа. Однако в первых же сообщениях о трансплантации печени от донора, не совместимого с реципиентом по группе крови, было показано неожиданно большее количество успешных случаев по сравнению с трансплантацией других солидных органов; предполагалось, что это связано с меньшей подверженностью печени сверхострому отторжению [5, 14, 15]. Результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени от трупного донора разочаровывали: отмечался высокий риск тяжелого гуморального и клеточного отторжения трансплантата, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений. У пациентов часто развивались ишемические холангиты, ведущие к формированию абсцессов печени и потере трансплантата [5, 10, 15]. Высокая частота подобных тяжелых билиарных осложнений объяснялась тем, что клетки желчных протоков могут экспрессировать АВО-антигены и служить мишенью для антителоопосредованного повреждения [20]. Несколько реже выявлялись признаки сверхострого отторжения (острый перипортальный отек). Сверхострое отторжение, как правило, развивается в течение первой недели после трансплантации как следствие тяжелых иммунологических реакций и ведет к массивным некрозам гепатоцитов и гибели трансплантата [16, 18].

По данным клиники Mayo (Миннесота, США), 1993 г., также показано значительное увеличение числа билиарных осложнений при АВО-несовместимой трансплантации печени (82 против 6% в случае АВО-совместимой трансплантации). Проводилось иммунопероксидазное окрашивание биоптатов печени для выявления АВО-антигенов, экспрессированных на клетках эндотелия желчных протоков и сосудов, и было установлено, что донорские АВО-антигены могут экспрессироваться на поверхности вышеуказанных клеток до 150 дней после трансплантации, что обуславливает высокий риск осложнений. Тромбоз печеночной артерии развился в 24% наблюдений при АВО-несовместимой трансплантации, тогда как в группе АВО-совместимых пар таких случаев не было. Кроме того, частота клеточного отторжения была выше (65% против 28% в контрольной группе), а выживаемость трансплантата в течение первого года – ниже (44% против 78% в контрольной группе) [35].

Sheil и соавт. проанализировали опыт трансплантации печени в Австралии в 1985–1990 гг. В течение указанного периода было выполнено 90 трансплантаций печени 100 реципиентам (21% – дети). Выживание реципиентов в течение первого года составило 73%. У 8 больных, которым была выполнена трансплантация по поводу фульминантной печеночной недостаточности, имело место 100% выживание. Среди этих 8 пациентов трое получили АВО-несовместимый трансплантат, из них двоим впоследствии потребовалась ретрансплантация. Авторы заключают, что в случае экстренной необходимости АВО-несовместимая трансплантация печени может быть выполнена по жизненным показаниям, хотя впоследствии высок риск потребности в проведении АВО-совместимой ретрансплантации [38]. Схожие результаты представлены и бельгийскими специалистами (клиника Сент-Люк, Брюссель) при анализе 70 трансплантаций печени (из них 16 АВО-несовместимых), выполненных по экстренным показаниям в 1984–1989 гг. Так, в АВО-несовместимой группе выживание пациентов в течение первого года составило 43%, а частота ретрансплантаций – 36% [32].

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРЕОДОЛЕНИЯ АВО-БАРЬЕРА

До начала 1990-х гг. АВО-несовместимая трансплантация печени рассматривалась лишь как «метод отчаяния», временная мера продления жизни в безвыходных ситуациях, «мост» к АВО-совместимой трансплантации. Неприемлемо низкое выживание АВО-несовместимых трансплантатов требовало разработки новых терапевтических стратегий. В 1990-х гг. началась активная разработка этого направления, преимущественно в азиатских странах, в связи с невозможностью посмертного донорства и частым отсутствием совместимого по группе крови живого родственного донора [28]. Принципиальным преимуществом трансплантации печени от живого донора является возможность предоперационной подготовки реципиента с целью снижения титра группоспецифических антител перед операцией, предотвращения повышения их титра в послеоперационном периоде и снижения риска острого гуморального отторжения. Так, Yandza с соавт. (1995 г.) на основании собственного опыта АВО-несовместимых трансплантаций печени у детей показали, что отсутствие группоспецифических антител у реципиента во время и после АВО-несовместимой трансплантации имеет большее значение для ближайших и отдаленных результатов, так как является условием предотвращения гуморального отторжения, как сверхострого, так и хронического. В данном исследовании для сниже-

ния титров анти-А/В антител авторы применяли внутривенную инфузию специфических растворимых антигенов группы крови донора [50].

Параллельно разрабатывались различные методики элиминации группоспецифических антител, в том числе: плазмаферез и иммуноадсорбция [12, 17, 19, 25, 28, 44], спленэктомия [48], модификации иммуносупрессивной терапии [8, 19] и другие способы. Применялось внутривенное введение метилпреднизолона, простагландина E, антикоагулянтов (через печеночную артерию или воротную вену) [26, 46, 48]. Обнадёживающие результаты среди взрослых пациентов были получены Nanto с соавт. (Цинциннати, США) [17], которые сообщили о 14 трансплантациях части печени от АВО-несовместимых живых доноров, ни одна из которых не осложнилась иммунологическим повреждением трансплантата. При этом ведение реципиентов включало плазмаферез до и после трансплантации с полным замещением всего объема плазмы, спленэктомию и четырехкомпонентную иммуносупрессию.

По данным Skogsberg с соавт. (Швеция), трансплантация печени реципиентам 0(I) группы крови от доноров с группой крови А(II) является более безопасной и сопряжена с меньшей частотой отторжения по сравнению с другими вариантами АВО-несовместимых трансплантаций, поскольку динамика титров анти-А антител не играет существенной роли в течении послеоперационного периода [39]. Описано 10 наблюдений со 100% выживанием пациентов и 80% выживанием трансплантатов. Аналогичные данные приводят и Kluger с соавт. на основании анализа национального трансплантологического регистра США [27].

Fang с соавт. описывают случай 59-летней женщины, перенесшей АВО-несовместимую пересадку печени; в послеоперационном периоде пациентка получала такролимус, микофенолата мофетил, ОКТЗ, стероиды и простагландин E1, а также ежедневные сеансы плазмафереза в течение 9 дней [8].

Goralcyk с соавт. (Германия, 2009 г.) представили опыт трех АВО-несовместимых родственных трансплантаций печени взрослым реципиентам, выполненных с 2001-го по 2007 г. Во всех случаях как в пред-, так и в послеоперационном периоде применялся плазмаферез с целью снижения титра группоспецифических антител до 1:16 или ниже. Иммуносупрессия была представлена такролимусом (два пациента начали прием за 3 дня до трансплантации, третий – на 4-й день после трансплантации в связи с нарушением функции почек), стероидами, микофенолата мофетилом или сиролимусом, а также проводилась индукционная терапия (даклизумаб или антитимоцитарный глобулин). Двум пациентам была выполнена спленэктомия. У одно-

го из пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, в течение года не было отмечено признаков отторжения или дисфункции трансплантата. В другом случае у пациента сформировалась стриктура билиарного анастомоза, по поводу чего ему было успешно выполнено эндоскопическое стентирование, далее функция трансплантата стабильно оставалась удовлетворительной. Третий пациент перенес тяжелый желчный перитонит, септический шок и в дальнейшем умер от полиорганной недостаточности. По данным морфологических исследований, ни у одного из пациентов не отмечалось признаков гуморального или клеточного отторжения [13].

Аналогичные результаты приводят и Saliba с соавт. из Франции. Описывается опыт трех трупных АВО-несовместимых трансплантаций печени взрослым реципиентам с применением 4-компонентной иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и индукция базиликсимабом или антитимоцитарным иммуноглобулином) и антиген-специфической иммуноадсорбции; спленэктомию не выполнялись. У двух пациентов получены хорошие результаты: длительное выживание с нормальной функцией трансплантата. Третий пациент умер спустя месяц после трансплантации с функционирующим трансплантатом от септических осложнений. Клинических и гистологических признаков отторжения не было выявлено ни в одном случае [36].

Kawagishi с соавт. (Япония, 2009) описывают 11 родственных АВО-несовместимых трансплантаций печени, проведенных в период с 1991-го по 2008 г. Длительное выживание (период наблюдения 3,7–13,9 года) отмечено у 9 из 11 больных. В предоперационном периоде плазмаферез проводился 7 реципиентам, 8 пациентов перенесли острое отторжение, из которых 6 – стероид-резистентное отторжение (терапия деоксипергуалином, плазмаферез). 1 больной умер в раннем послеоперационном периоде от быстро прогрессирующего, устойчивого к лечению отторжения, приведшего к печеночной недостаточности. Однако ни у одного из 3 больных, получивших ритуксимаб, не было отмечено случаев отторжения [25].

Имеется также множество других публикаций [1, 2, 26, 40, 45], показывающих существенное улучшение результатов АВО-несовместимой трансплантации печени с момента введения в протокол иммуносупрессивной терапии профилактики отторжения ритуксимабом (с 1998-го по 2003 г., по данным разных центров) в сочетании с элиминацией группоспецифических антител при помощи экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, иммуноадсорбция). Данную методику предоперационной подготовки реципиентов в со-

четании с 3- или 4-компонентной иммуносупрессивной терапией в послеоперационном периоде можно назвать современным протоколом ведения АВО-несовместимых реципиентов печени в большинстве центров всего мира. Некоторые клиники также включают в протокол инфузии внутривенного иммуноглобулина [24, 45].

Ритуксимаб представляет собой препарат химерных моноклональных мышьяных антител, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Молекулы ритуксимаба связываются с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициируют иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток (комплемент-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность), что приводит к состоянию так называемой «транзиторной биологической спленэктомии». Свойство ритуксимаба избирательно снижать содержание В-лимфоцитов в крови используют в качестве индукции иммуносупрессии при АВО-несовместимой трансплантации. В связи с появлением в арсенале трансплантологов ритуксимаба хирургическая спленэктомия при АВО-несовместимой трансплантации стала применяться все реже, учитывая ее травматичность и побочные эффекты (тромбоцитоз, эритроцитоз, лейкоцитоз, как следствие – изменение реологических свойств крови, повышенный риск тромботических осложнений) [24, 26, 28, 40]. По данным исследования Raut et al. (2006–2012 гг.), проведение спленэктомии не приносит никаких дополнительных положительных иммунологических эффектов АВО-несовместимым реципиентам печени, получавшим ритуксимаб и плазмаферез (сравнение групп ритуксимаб + плазмаферез + спленэктомия и ритуксимаб + плазмаферез не выявило существенных различий результатов) [31]. Локальная внутрипеченочная инфузионная терапия также не получила широкого распространения в современной мировой практике [24, 40].

Так, Song и соавт., специалисты из Южной Кореи, описывают одну из наибольших групп наблюдений: 100 АВО-несовместимых трансплантаций части печени взрослым реципиентам от живых доноров (в период с 2008-го по 2012 г.). Все пациенты в предоперационном периоде получали инфузию ритуксимаба и плазмаферез; первым 20 также проводилась локальная внутрипеченочная инфузионная терапия, которая впоследствии была исключена из протокола. Из всей группы ни один трансплантат не был потерян вследствие иммунологических осложнений. Один пациент перенес острое гумо-

ральное отторжение, которое было успешно купировано плазмаферезом и курсом внутривенного иммуноглобулина. Инфекционные осложнения имели место у 15% больных и привели к летальному исходу у 2 пациентов. Осложнения, связанные с проведением локальной инфузионной терапии, были отмечены у 27,2% из первых 20 пациентов. Частота развития билиарных осложнений составила 12%. Выживание пациентов в течение 1, 2 и 3 лет существенно не отличалось от такового среди реципиентов, получивших АВО-совместимый трансплантат в тот же период времени [40].

Таким образом, барьер АВО-несовместимости может быть успешно преодолен с помощью сеансов плазмафереза и абсорбции, позволяющих снизить титр АВО-антител. Значительное усиление протоколов иммуносупрессивной терапии, а также пролонгированный плазмаферез, как правило, требуются при трансплантации АВО-несовместимого трансплантата печени взрослым реципиентам.

АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

По сравнению со взрослыми реципиентами АВО-несовместимых трансплантатов дети обладают рядом существенных преимуществ. По предположению Rydberg с соавт., именно у детей раннего возраста (до 3 лет) АВО-барьер может быть преодолен наиболее успешно [34].

Еще в 1995 г. Cacciarelli с соавт. (Калифорния) описали результаты 144 трансплантаций печени детям, 14 из которых – АВО-несовместимые. Несмотря на более высокую частоту развития острого клеточного отторжения, выживание АВО-несовместимых реципиентов в течение 1 и 3 лет составило 71%, что в то время считалось приемлемым. Авторы делают вывод, что АВО-несовместимые трансплантации могут успешно выполняться реципиентам детского возраста [3].

С другой стороны, одни из первых данных по АВО-несовместимой трансплантации печени у детей опубликовали трансплантологи из Далласа, штат Техас (1992 г.). Уже тогда в США при ведении таких пациентов (7 наблюдений за 6 лет) применялись такие методы, как плазмаферез с двукратным замещением объема циркулирующей крови при выявлении анти-А/В антител в титре 1:8 или выше, а при неэффективности плазмафереза (в 1 случае) – иммуноадсорбция на колонках, содержащих синтетический групповой антиген А. Далее применялась трехкомпонентная иммуносупрессия: циклоспорин А, преднизолон и азатиоприн; спленэктомии не проводились. Однако полученные результаты оставляли желать лучшего. Частота выживания пациентов составила 57%, частота развития оттор-

жения – 60% [33]. Вероятно, подобные результаты определялись отсутствием современных иммунодепрессантов (такролимуса, микофенолатов, моноклональных антител к CD20 и CD25), несмотря на возможность проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Так, уже в 1994 г. Tanaka с соавт. (Япония) представили результаты 13 трансплантаций печени детям от АВО-несовместимых живых родственных доноров (родителей). Применялась экстракорпоральная элиминация группоспецифических антител перед трансплантацией, в послеоперационном периоде иммуносупрессия базировалась на такролимусе, также с профилактической целью назначался ОКТ3. Выживание реципиентов в течение 1 года составило 77%. Частота острого отторжения существенно не отличалась от таковой среди АВО-совместимых пациентов [47].

В 2004 г. Egawa с соавт. заключают, что АВО-несовместимые трансплантации печени детям в возрасте до 1 года могут быть выполнены абсолютно безопасно при использовании стандартного протокола иммуносупрессии. В то же время в данном исследовании показывается более низкое длительное выживание трансплантатов у детей старше 1 года [6]. Исследователи объясняют данный феномен отсутствием антител против АВО-антигенов у многих детей раннего возраста, а также относительной незрелостью их иммунной системы, обеспечивающей условия развития толерантности к АВО-несовместимому трансплантату. В эксперименте получены доказательства наличия иммунологической толерантности к группоспецифическим антигенам у детей, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию печени [30].

Те же авторы в исследовании, опубликованном в 2007 г., анализируют большую группу пациентов, как взрослых, так и детей (291 больной из различных японских центров). Пятилетнее выживание пациентов в детской группе составило 85%, тогда как во взрослой – 52%. Однако с появлением локальной внутрипеченочной инфузионной терапии (с 2000 г.) и профилактики гуморального отторжения ритуксимабом (2003) выживание взрослых АВО-несовместимых реципиентов стало значительно выше, а частота развития отторжения – ниже [7].

По данным Farges с соавт., усиление иммуносупрессии и применение плазмафереза в послеоперационном периоде с целью снижения титра анти-А/В антител имеет незначительное влияние на частоту развития сверхострого отторжения, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений [9, 10].

Исследование Neffron с соавт. (Атланта, США) также демонстрирует возможность успешной АВО-несовместимой трансплантации печени детям при

использовании стандартного протокола иммуносупрессивной терапии. Проанализированы результаты 138 трансплантаций печени у 121 ребенка, из которых 16 являлись АВО-несовместимыми. У последних описана 100% выживаемость пациентов в течение первого года (против 93% в группе АВО-совместимых трансплантаций); выживание АВО-несовместимых трансплантатов составило 92,3% против 83,4% АВО-совместимых. Частота кризов отторжения, а также сосудистых и билиарных осложнений среди не совместимых по группе крови трансплантаций также была достоверно ниже. При этом в предоперационном периоде плазмаферез не применялся, в послеоперационном периоде потребовался лишь одному ребенку. Спленэктомии не проводились ни в одном случае. Пациенты после трансплантации получали стандартную иммуносупрессивную терапию: однократное введение даклизумаба, стероиды, такролимус и микофенолата мофетил. Также интересно, что 6 из 16 пациентов были старше 13 лет, что позволяет авторам предположить возможность успешного проведения АВО-несовместимой трансплантации печени с последующим применением стандартного протокола послеоперационного ведения у детей более старшей возрастной группы [22].

Те же авторы в другом исследовании анализируют опыт трансплантации печени детям при острой печеночной недостаточности. Проводились трансплантации как от трупных, так и от живых родственных доноров. В исследование включены 33 ребенка, 12 из которых получили АВО-несовместимый трансплантат. Выживаемость реципиентов и трансплантатов, а также частота развития отторжения, сосудистых тромбозов и билиарных осложнений в группах АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций различалась незначительно [21]. В обеих группах применялся стандартный протокол иммуносупрессивной терапии, включавший такролимус, микофенолата мофетил, стероиды и индукцию даклизумабом, без плазмафереза и спленэктомии. Интересно, что, несмотря на тяжесть исходного состояния больных и urgency необходимости оперативного вмешательства, результаты трансплантаций печени по поводу острой печеночной недостаточности (как АВО-совместимых, так и несовместимых) существенно не уступали результатам трансплантаций по поводу хронических заболеваний печени.

Не менее интересны данные метаанализа результатов АВО-несовместимых трансплантаций печени, проведенного Jian Wu и соавторами (Китай, 2011) на основании 14 исследований из медицинских центров по всему миру. Показано, что выживание реципиентов как взрослого, так и детского возраста, а также выживание трансплантатов у детей досто-

верно не различалось между АВО-совместимой и АВО-несовместимой группами. Однако во взрослых группах выживание АВО-несовместимых трансплантатов оказалось значительно хуже, чем АВО-совместимых. Авторы заключают, что для детей несовместимость с донором по группе крови в настоящее время не является противопоказанием к трансплантации. Что касается взрослых реципиентов, АВО-несовместимая трансплантация печени также может выполняться по жизненным показаниям в экстренных случаях, однако выживаемость трансплантатов в подобных случаях не столь высока; в данной группе в дальнейшем возрастает необходимость ретрансплантации [49].

Stewart Z.A. и соавт. представили результаты АВО-несовместимой трупной трансплантации печени в США на основании анализа данных национального регистра. Проанализированы 1003 АВО-несовместимые трансплантации, проведенные в период с 1990-го по 2006 г., из них 156 было выполнено детям менее 2 лет жизни, 170 – детям 2–17 лет. Во всех возрастных группах выживание органов, пересаженных после 2000 г., в так называемую «эру современной иммуносупрессии», было выше, чем в 1990-х гг. В группе взрослых АВО-несовместимых трансплантаций выживание трансплантатов было значительно ниже, чем среди АВО-совместимых пациентов, тогда как в обеих детских группах (0–1 года и 2–17 лет) данный показатель не уступал таковому в аналогичных по возрасту АВО-совместимых группах. Наилучшие результаты и наиболее низкий риск потери трансплантата показан в младшей возрастной группе при выполнении трансплантации не ранее 2000 г. и возрасте донора не более 9 лет [43].

Gelas, McKiernan, Kelly с соавт. (2011 г.) описывают опыт АВО-несовместимой трупной трансплантации печени детям с массой тела менее 5 кг в Бирмингеме (Великобритания). Для таких детей часто трудно подобрать совместимый по группе крови и подходящий по размеру трансплантат, особенно в случае экстренной необходимости при острой печеночной недостаточности. Из 29 детей с массой тела менее 5 кг, которым была выполнена пересадка печени, 5 получили АВО-несовместимый трансплантат. Ни у одного из них в предоперационном периоде не выявлялись анти-А/В антитела, в послеоперационном периоде повышение титра группоспецифических антител наблюдалось только у одного реципиента. Все 5 пациентов получали индукционную терапию (3 введения даклизумаба), такролимус и стероиды, у двоих был добавлен микофенолата мофетил. Плазмаферез проводился лишь в одном случае интраоперационно, несмотря на отсутствие группоспецифических антител в крови, в связи с тяжелой гипербилируби-

немией. Спленэктомии не выполнялись. В группе АВО-несовместимых трансплантаций показано 100% выживание реципиентов и трансплантатов в течение периода наблюдения (7–55 мес.). Сосудистых и билиарных осложнений в этой группе не было. У 3 из 5 пациентов были диагностированы эпизоды острого отторжения (60 против 18,2% в группе АВО-совместимых трансплантаций), однако частота хронического отторжения в двух группах существенно не различалась (19–20%). Таким образом, авторы заключают, что трансплантация фрагментов печени реципиентам наименьшего возраста и веса от АВО-несовместимых доноров зачастую является единственно доступным методом лечения, может достаточно безопасно выполняться с применением стандартного протокола иммуносупрессии и имеет ближайшие и отдаленные результаты, не уступающие таковым при АВО-совместимой трансплантации [11].

Японские специалисты, так же как и некоторые другие трансплантологические центры, активно применяют плазмаферез и у детей при АВО-несовместимой трансплантации печени, особенно у реципиентов старше 1 года, и описывают эффективное снижение титров группоспецифических антител и отсутствие каких-либо осложнений [1, 2, 37].

Markiewicz-Kijewska с соавт. (Варшава, Польша, 2010 г.) описывают 2 успешные АВО-несовместимые трансплантации печени детям по экстренным показаниям (в одном случае – при декомпенсации хронического заболевания печени, в другом – при острой печеночной недостаточности). В обоих случаях протокол ведения включал индукцию базиликсимабом, такролимус, микофенолата мофетил и кортикостероиды, а также 3 сеанса иммуноадсорбции. Ни у одного из детей не отмечалось эпизодов острого отторжения. Единственной проблемой в послеоперационном периоде являлась легкая анемия вследствие слабо выраженного гемолиза. Показано удовлетворительное состояние и хорошая функция трансплантатов в течение 20 и 26 месяцев наблюдения. Авторы рекомендуют иммуноадсорбцию как безопасный и эффективный метод элиминации анти-А/В антител при трансплантации АВО-несовместимой печени у детей [29].

Hussein с соавт. (Япония, 2011 г.) провели сравнительное исследование уровня цитокинов в сыворотке крови детей, перенесших АВО-совместимую (36 пациентов) и АВО-несовместимую (7 пациентов) трансплантацию печени, в процессе плановых контрольных послеоперационных обследований. Общее состояние и статус, а также функция трансплантата у всех детей, включенных в исследование, оставались удовлетворительными. Однако в АВО-несовместимой группе отмечалось статистически значимое повышение сывороточных уров-

ней TGF- β 1, IFN- γ и IL-2 по сравнению с ABO-совместимой группой. Уровень IL-10 в 2 группах не различался. Авторы заключают, что более высокий уровень данных маркеров у детей, перенесших трансплантацию печени от ABO-несовместимого донора, свидетельствует о повышенном риске развития клеточного отторжения трансплантата в данной группе [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ABO-несовместимая трансплантация печени применяется в мировой практике с 1960-х гг. Первые подобные операции выполнялись только по жизненным показаниям в безвыходных urgentных ситуациях, результаты были неудовлетворительными вследствие высокой частоты развития сверхострого и острого отторжения, а также билиарных и сосудистых осложнений. Далее, совершенствование протоколов ведения ABO-несовместимых реципиентов печени, оптимизация иммуносупрессии и применение экстракорпоральных методов элиминации группоспецифических антител (плазмафереза, иммуноадсорбции) позволили существенно улучшить результаты ABO-несовместимых трансплантаций печени. Однако проведение ABO-несовместимой трансплантации печени взрослым реципиентам по-прежнему сопряжено с повышенным риском иммунологических осложнений.

К началу 2000-х годов были получены доказательные результаты наибольшей безопасности проведения ABO-несовместимой трансплантации печени у детей, особенно первого года жизни. По данным опубликованных исследований из разных стран мира, ближайшие и отдаленные результаты ABO-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при ABO-совместимой трансплантации. Эффективное выполнение ABO-несовместимой трансплантации у детей возможно даже без существенного усиления иммуносупрессивной терапии. Многие авторы рекомендуют применение экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, иммуноадсорбция) и у детей с целью снижения титров группоспецифических антител в случае их наличия.

Таким образом, ABO-несовместимая трансплантация печени является целесообразной для реципиентов любой возрастной группы в экстренных ситуациях, а также у детей при отсутствии ABO-совместимых потенциальных родственных доноров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. и соавт. Трансплантация печени // М.: Мед. информационное агентство. 2008. 246 с.
2. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А. и соавт. Опыт ABO-несовместимых трансплантаций печени // Вест. транспл. и искусств. орг. 2011. № 2. С. 21–28.
3. Cacciarelli T.V., So S.K., Lim J. et al. A reassessment of ABO incompatibility in pediatric liver transplantation // Transplantation. 1995 Oct 15. Vol. 60 (7). P. 757–760.
4. Dausset J., Rapaport F.T. Role of ABO erythrocyte groups in human histocompatibility reactions // Nature. 1966. Vol. 209 (5019). P. 209–211.
5. Demetris A.J., Jaffe R., Tzakis A. et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers // Am. J. Pathol. 1988. Vol. 132. P. 489–502.
6. Egawa H., Oike F., Buhler L. et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. Transplantation. 2004. Vol. 77. P. 403–411.
7. Egawa H., Teramukai S., Haga H. et al. Present Status of ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Japan // Hepatology. 2008. Vol. 47 (1). P. 143–152.
8. Fang W.C., Saltzman J., Rososhansky S. et al. Acceptance of an ABO-incompatible mismatched (AB (+) to O (+)) liver allograft with the use of daclizumab and mycophenolate mofetil // Liver Transpl. 2000. Vol. 6. P. 497–500.
9. Farges O., Nocchi Kalil A., Samuel D. et al. Long-term results of ABO-incompatible liver transplantation. Transplant Proc. 1995. Vol. 27. P. 1701–1702.
10. Farges O., Nocchi Kalil A., Samuel D. et al. The use of ABO incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients // Transplantation. 1995. Vol. 59. P. 1124–1133.
11. Gelas T., McKiernan P.J., Kelly D.A. et al. ABO-incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience // Pediatr Transplantation. 2011. Vol. 15. P. 706–711.
12. Genberg H., Kumlien G., Wennberg L. et al. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation // Transfus Apher Sci. 2010 Oct. Vol. 43 (2). P. 231–235.
13. Goralczyk A.D., Obed A., Schnitzbauer A. et al. Adult living donor liver transplantation with ABO-incompatible grafts: a german single center experience // J. of Transpl. 2009. Article ID 759581. P. 1–8.
14. Gordon R.D., Iwatsuki S., Esquivel C.O. et al. Liver transplantation across ABO blood groups // Surgery. 1986. Vol. 100 (2). P. 342–348.
15. Gugenheim J., Samuel D., Reynes M. et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers // The Lancet. 1990. Vol. 336 (8714). P. 519–523.
16. Haga H., Egawa H., Shirase T. et al. Periportal edema and necrosis as diagnostic histological features of early humoral rejection in ABO-incompatible liver transplantation // Liver Transpl. 2004. Vol. 10. P. 16–27.
17. Hanto D.W., Fecteau A.H., Alonso M.N. et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. P. 22–30.

18. *Hanto D.W., Snover D.C., Sibley R.K. et al.* Hyperacute rejection of a human orthotopic liver allograft in a presensitized recipient // *Clin. Transplant.* 1987. Vol. 1. P. 304–310.
19. *Hashimoto T., Kondo S., Suzuki T. et al.* Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2000. Vol. 32. P. 2104–2106.
20. *Hayashi S., Noguchi K., Yagihashi A. et al.* Expression of blood group antigen (A, B, H, Le(a), Le(b)) on liver allografts // *Transplant Proc.* 1992. Vol. 24. P. 2567–2568.
21. *Heffron T.G., Pillen T., Smallwood G. et al.* Pediatric liver transplantation for acute liver failure at a single center: a 10-yr experience // *Pediatr Transplantation.* 2010. Vol. 14. P. 228–232.
22. *Heffron T., Welch D., Pillen T et al.* Successful ABO-incompatible pediatric liver transplantation utilizing standard immunosuppression with selective postoperative plasmapheresis // *Liver Transpl.* 2006. Vol.12. P. 972–978.
23. *Hussein M.H., Hashimoto T., AbdEl-Hamid Daoud G. et al.* Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor- β 1, interferon- γ and interleukin-2 levels // *Pediatr Surg Int.* 2011 Mar. Vol. 27 (3). P. 263–268.
24. *Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al.* Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation // *Transplantation.* 2009 Aug 15. Vol. 88 (3). P. 303–307.
25. *Kawagishi N., Takeda I., Miyagi S. et al.* Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center experience // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2009. Vol. 16 (4). P. 468–472.
26. *Kim B.W., Park Y.K., Kim Y.B. et al.* Effects and problems of adult ABO-incompatible living donor liver transplantation using protocol of plasma exchange, intra-arterial infusion therapy, and anti-CD20 monoclonal antibody without splenectomy: case reports of initial experiences and results in Korea // *Transplant Proc.* 2008 Dec. Vol. 40 (10). P. 3772–3777.
27. *Kluger M.D., Guarrera J.V., Olsen S.K. et al.* Safety of Blood Group A2-to-O Liver Transplantation: An Analysis of the United Network of Organ Sharing Database // *Transplantation.* 15 Sep 2012. Vol. 94 (5). P. 526–531.
28. *Kozaki K., Egawa H., Ueda M. et al.* The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2006. Vol. 10 (5). P. 441–448.
29. *Markiewicz-Kijewska M., Kaliciński P., Teisseyre J. et al.* Liver transplantation with ABO incompatible graft under immunoadsorption protocol – case report // *Ann Transplant.* 2010 Oct-Dec. Vol. 15 (4). P. 68–71.
30. *Ohdan H., Zhou W., Tanaka Y. et al.* Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2007 Sep. Vol. 7 (9). P. 2190–2194.
31. *Raut V., Mori A., Kaido T. et al.* Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab // *Transplantation.* 15 Jan 2012. Vol. 93 (1). P. 99–105.
32. *Reding R., Veyckemans F., de Ville de Goyet J. et al.* ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications // *Surg Gynecol Obstet.* 1992 Jan. Vol. 174 (1). P. 59–64.
33. *Renard T.H., Andrews W.S.* An approach to ABO-incompatible liver transplantation in children // *Transplantation.* 1992 Jan. Vol. 53 (1). P. 116–121.
34. *Rydberg L.* ABO-incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus. Med.* 2001. Vol. 11. P. 325–342.
35. *Sanchez-Urdazpal L., Bafts K.P., Gores G.J. et al.* Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier // *Annals of surgery.* 1993. Vol. 218 (2). P. 152–158.
36. *Saliba F., Ichai Ph., Azoulay D. et al.* Successful long-term outcome of ABO-incompatible liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption columns // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2010. Vol. 14 (1). P. 116–123.
37. *Sanada Y., Mizuta K., Urahashi T. et al.* Role of apheresis and dialysis in pediatric living donor liver transplantation: a single center retrospective study // *Ther. Apher. Dial.* 2012 Aug. Vol. 16 (4). P. 368–375.
38. *Sheil A.G., McCaughan G.W., Thompson J.F. et al.* Liver transplantation: an Australian experience // *Clin. Transpl.* 1990. P. 145–155.
39. *Skogsberg U., Breimer M.E., Mjörnstedt L. et al.* Successful ABO-incompatible liver transplantation using A2 donors // *Transplant Proc.* 2006 Oct. Vol. 38 (8). P. 2667–2670.
40. *Song G.-W., Lee S.-G., Hwang S. et al.* No immunological failure in 100 cases of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under rituximab prophylaxis // in 24th International Congress of The Transplantation Society. 2012, Berlin, Germany.
41. *Starzl T.E., Lerner R.A., Dixon F.J. et al.* Shwartzman reaction after human renal homotransplantation // *The New England Journal of Medicine.* 1968. Vol. 278 (12). P. 642–648.
42. *Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. et al.* Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery.* 1964. Vol. 55 (2). P. 195–200.
43. *Stewart Z.A., Locke J.E., Montgomery R.A. et al.* ABO-incompatible deceased donor liver transplantation in the United States: a national registry analysis // *Liver Transpl.* 2009 Aug. Vol. 15 (8). P. 883–893.
44. *Takayama J., Ohkohchi N., Oikawa T. et al.* Living related liver transplantation in patients with ABO incompatibility // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 3504–3506.
45. *Tanabe M., Kawachi S., Obara H. et al.* Current progress in ABO-incompatible liver transplantation // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010 Oct. Vol. 40 (10). P. 943–949.
46. *Tanabe M., Shimazu J., Wakabayashi G. et al.* Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation // *Transplantation.* 2002. Vol. 73. P. 1959–1961.

47. *Tanaka A., Tanaka K., Kitai T. et al.* Living related liver transplantation across ABO blood groups // *Transplantation*. 1994 Sep 15. Vol. 58 (5). P. 548–553.
48. *Usui M., Isaji S., Mizuno S. et al.* Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation // *Clin. Transplant*. 2007. Vol. 21 (1). P. 24–31.
49. *Wu J., Ye S., Xu X. et al.* Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2011 Jan 25. 6 (1): e16521.
50. *Yandza Th., Lambert Th., Alvarez F. et al.* Outcome of ABO-incompatible liver transplantation in children with no specific alloantibodies at the time of transplantation // *Transplantation*. 15 Jul 1994. Vol. 58 (1). P. 46–50.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
 И ИСКУССТВЕННЫХ
 ОРГАНОВ

80248

(индекс издания)

| | |
|-----------------------|--|
| количество комплектов | |
|-----------------------|--|

на 2013 год по месяцам

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

Куда _____

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому _____

(фамилия, инициалы)

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
 И ИСКУССТВЕННЫХ
 ОРГАНОВ

80248

(индекс издания)

| | |
|-----------------------|--|
| количество комплектов | |
|-----------------------|--|

на 2013 год по месяцам

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

Куда _____

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому _____

(фамилия, инициалы)

✂

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

| | | | | | | | | | | | |
|----|-------|-----|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | |
| пв | место | ли- | тер | | | | | | | | |

на журнал **80248** (индекс издания)

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 ВЛАДИМИРА ЕВГЕНЬЕВИЧА ТОЛПЕКИНА

13 октября 2012 года после тяжелой и продолжительной болезни ушел из жизни один из старейших сотрудников ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России – заведующий лабораторией вспомогательного кровообращения и искусственного сердца, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, академик Российской медико-технической академии Владимир Евгеньевич Толпекин.

В.Е. Толпекин родился 29 октября 1936 года в семье врача в городе Дно Ленинградской области. В 1960 году окончил медицинский факультет Вильнюсского университета, затем в 1965 году – аспирантуру на кафедре госпитальной хирургии Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова и работал в НИИ клинической

и экспериментальной хирургии Минздрава СССР, где активно участвовал в экспериментальной разработке проблем искусственного сердца, вспомогательного кровообращения, электрической стимуляции сердца, экстракорпоральной подсадке печени и почек.

В мае 1975 года В.Е. Толпекин был переведен в институт трансплантации органов и тканей АМН СССР, где возглавил лабораторию искусственного кровообращения, а с 1983 года – лабораторию искусственного сердца и вспомогательного кровообращения.

За период работы в институте под руководством академика В.И. Шумакова активно участвовал в развитии новой научной проблемы. Быстро наладил работу как в эксперименте, так и в клинике. В лаборатории были освоены новые методы лечения больных инфарктом миокарда с помощью контрпульсации, проводились исследования по влиянию вспомогательного кровообращения на зоны инфаркта миокарда, большая работа по внедрению методов вспомогательного кровообращения в практику других лечебных учреждений Москвы (Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, городская клиническая больница им. С.П. Боткина), Киева, Риги, Вильнюса, Тбилиси.

Основные направления научной и производственной деятельности В.Е. Толпекина посвящены разработке методов лечения острой сердечной недостаточности с помощью вспомогательного кровообращения в клинике и эксперименте, созданию новых конструкций устройств и современной аппаратуры для вспомогательного кровообращения, их экспериментальной и клинической апробации.

В 1978 году защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук.

В 1987 году решением Высшей аттестационной комиссии при Совете Министров СССР В.Е. Толпекину было присвоено ученое звание профессора.

Высококвалифицированный специалист в кардиохирургии и трансплантологии, В.Е. Толпекин до последних дней возглавлял одно из приоритетных направлений современной медицины. Его вклад в развитие проблемы механической поддержки кровообращения неocenim. Практически все успехи экспериментальных и клинических исследований в этой области в нашей стране связаны с его именем. Вместе с выдающимся ученым академиком В.И. Шумаковым стал основателем научной школы в области искусственного сердца и вспомогательного кровообращения. Длительное время работал заведующим базовой кафедрой «Технические системы поддержки кровообращения и дыхания».

Профессор В.Е. Толпекин оставил большое научное наследие: он автор более 200 научных работ, среди которых фундаментальные книги и монографии, более 70 авторских свидетельств. Под его руководством выполнены десятки кандидатских и докторских диссертаций.

Профессор В.Е. Толпекин награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью «Академик В.И. Шумаков» за выдающийся вклад в развитие отечественной трансплантологии.

Светлая память о Владимире Евгеньевиче Толпекине навсегда сохранится в сердцах благодарных учеников и коллег.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2012 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

- Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Цирульникова О.М., Ярошенко Е.Б., Милосердов И.А., Погребниченко И.В., Бельских Л.В.*
Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре № 1 (6–14)
- Розенталь Р.Л., Юшинский Я.Л., Трушков С.В., Бицанс Я.Б., Шевелев В.Н., Мальцев А.В.*
Трансплантация почек, полученных у доноров после остановки сердца № 1 (15–18)
- Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Мнацаканян Д.С., Колиашивили Т.К., Шмерко Н.П.*
Клинические аспекты и биохимические маркеры формирования костной ткани после пересадки печени № 1 (19–26)
- Минина М.Г., Хубутия М.Ш., Губарев К.К., Гуляев В.А., Пинчук А.В., Каабак М.М., Дабасамбаева Б.В.*
Практическое использование экстракорпоральной мембранной оксигенации в донорстве органов для трансплантации № 1 (27–35)
- Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К.*
Сравнительная оценка результатов трансплантации печени большим с циррозом вирусной этиологии и аутоиммунными заболеваниями печени. Данные одного центра № 1 (36–40)
- Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Зимина Л.Н., Новрузбеков М.С., Минина М.Г.*
Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров № 1 (41–49)
- Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Бугров А.В., Лурье Ю.Э., Цирульникова И.Е., Мнацаканян Д.С., Гичкун О.Е., Готье С.В.*
Инсулиноподобный фактор роста-1 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы № 1 (50–54)
- Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Завражнов А.А., Порханов В.А.*
Трансплантация печени в Краснодаре: первый опыт № 1 (55–58)
- Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.А., Потапенко И.Д., Ухренков С.Г., Кугунева Н.А.*
Периоперационный период при трансплантации сердца с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка № 2 (6–14)
- Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е., Макарова Л.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Шмерко Н.П., Готье С.В.*
Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы № 2 (15–19)
- Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., Миронков Б.Л.*
Сравнительный анализ растворимой формы лиганда CD40 у реципиентов сердца, получающих циклоспорин А и такролимус № 2 (20–24)
- Рядовой И.Г., Честухин В.В., Томилина Н.А., Ким И.Г., Гонтуар М.Г., Миронков А.Б.*
Оценка эффективности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата № 2 (25–31)
- Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Саитгареев Р.Ш., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.*
Оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии № 2 (32–42)
- Зугова Е.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Кандидова И.Е., Мойсюк Я.Г., Шпитонков М.И.*
Коррекция нарушений пищевого статуса у пациентов после трансплантации почки № 2 (43–48)
- Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.*
Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году № 3 (6–18)
- Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Морозова В.В., Апанасенко Н.В.*
Дифференцированное влияние совместимости по HLA-A, HLA-B и HLA-DR на выживаемость аллотрансплантата почки № 3 (19–23)
- Маломуж О.И., Чеклецова Е.В., Хизроев Х.М., Пец В.А., Фокин С.В., Таранов В.А., Цирульникова О.М., Готье С.В.*
HBV-инфекция *de novo* у пациентов после ортотопической трансплантации печени: клиническая и вирусологическая характеристика пациентов, оценка эффективности противовирусной терапии № 3 (24–30)
- Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Лурье Ю.Э., Бугров А.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В.*
Динамика гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста с заболеваниями гепатобилиарной системы № 3 (31–36)

| | |
|---|-------------|
| <i>Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Олиференко Г.А., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г.</i> Влияние цитомегаловирусной инфекции на предиктивное значение лиганда CD-40 у реципиентов трансплантированного сердца..... | № 3 (37-41) |
| <i>Барбухатти К.О., Космачева Е.Д., Кижватова Н.В., Гордеева Е.В., Александрова Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Рафф С.А., Якуба И.И., Порханов В.А.</i> Первый опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае..... | № 3 (42-47) |
| <i>Перлин Д.В., Александров И.В., Николаев А.Ю.</i> Ретроперитонеоскопическая донорская нефрэктомия: опыт выполнения 10 операций..... | № 3 (48-53) |
| <i>Ватазин А.В., Русанова Е.В., Зулькарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.</i> Бактериальные инфекции у реципиентов почечного аллотрансплантата..... | № 3 (54-59) |
| <i>Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г.</i> Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций..... | № 4 (11-16) |
| <i>Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Ильинский И.М., Зайденов В.А., Можейко Н.П., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.</i> Нарушение макромолекулярной структуры кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца как признак хронического отторжения..... | № 4 (17-26) |
| <i>Полухина О.В., Гранов Д.А., Суборова Т.Н.</i> Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени..... | № 4 (27-32) |
| <i>Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Крстич М.</i> Сорбция эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки и функция трансплантата..... | № 4 (33-39) |
| <i>Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П., Жеребцов Ф.К.</i> Ангиогенные клетки крови после трансплантации печени..... | № 4 (40-43) |
| <i>Шевченко О.П., Долгов В.В., Гичкун О.Е., Кунцевич Н.В., Цирульникова О.М., Готье С.В.</i> Гомоцистеин при трансплантации печени детям раннего возраста..... | № 4 (44-47) |
| <i>Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А., Кузиева А.Э., Демкин В.В., Садохина Т.С.</i> Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике..... | № 4 (48-51) |
| <i>Рядовой И.Г., Честухин В.В., Миронков А.Б., Тутубалин В.Н.</i> Влияние рентгеноконтрастного вещества на функцию почечного трансплантата при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда..... | № 4 (52-58) |
| ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ | |
| <i>Строков А.Г., Поз Я.Л., Гаврилин В.А., Копылова Ю.В., Крышин К.Н., Кутузова А.В., Терехов В.А.</i> Биоимпедансный анализ в практике программного гемодиализа: краткий обзор литературы и собственный опыт диализного центра..... | № 1 (59-65) |
| <i>Строков А.Г., Поз Я.Л., Крышин К.Н.</i> Управление термальным балансом с целью профилактики интрадиализной гипотензии..... | № 4 (59-64) |
| <i>Шкодкин С.В., Коган М.И., Идашкин Ю.Б., Кобякова Ю.Н., Ничикова Л.Н.</i> Сравнительный анализ эффективности использования полиуретанового и наноструктурного стентов при дренировании верхних мочевых путей в эксперименте..... | № 4 (65-73) |
| КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ | |
| <i>Фадин Б.В., Леценко И.Г., Ржанников В.В., Андреев В.В., Гасников А.В., Гасников А.А., Костенецкий А.В., Саблин И.В.</i> Разрыв аневризмы брюшной аорты у пациента с почечным аллотрансплантатом..... | № 2 (49-56) |
| <i>Барбухатти К.О., Белаиш С.А., Якуба И.И., Яблонский П.П., Скопец А.А., Порханов В.А.</i> Случай успешного хирургического лечения констриктивного перикардита после трансплантации сердца..... | № 2 (57-62) |
| <i>Сушков А.И., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Мойсюк Я.Г.</i> Успешная АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора пациенту высокого иммунологического риска..... | № 2 (63-71) |
| <i>Новиков В.К., Ветлугина М.А., Мойсюк Я.Г.</i> Коррекция углеводного обмена при применении аппарата инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 1-го типа после трансплантации почки..... | № 2 (72-76) |
| <i>Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Шмыров В.А., Слободяник В.В., Тонкошкурова В.В., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Шумаков Д.В.</i> Кардиоресинхронизирующая терапия и перфузия миокарда левого и правого желудочков..... | № 3 (60-68) |
| <i>Чернявский А.М., Карпенко И. В., Фомичев А.В., Едемский А.Г., Дерягин М.Н.</i> Массивная продленная полиурия после трансплантации почки..... | № 4 (89-92) |

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Немец Е.А., Севастьянов В.И., Уваров С.П., Романов О.В.

Влияние природы антикоагулянта на результаты исследований гемосовместимых свойств медицинских материалов в условиях *in vitro*..... № 1 (66–71)

Сургученко В.А., Пономарева А.С., Ефимов А.Е., Немец Е.А., Агапов И.И., Севастьянов В.И.

Особенности адгезии и пролиферации фибробластов мышцы линии NIH/3T3 на пленках из бактериального сополимера поли(3-гидроксibuтират-Со-3-гидроксивалерата) с различной шероховатостью поверхности № 1 (72–77)

Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А., Делекторская В.В.

Применение гомологичных клеточных пептидов для улучшения морфофункционального состояния эндотелия донорских роговиц при хранении в нормотермическом и гипотермическом режимах № 1 (78–85)

Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д., Комах Ю.А., Сускова В.С., Сусков С.И., Диденко Л.В., Шевлягина Н.В., Кост Е.А.

Длительная нормотермическая консервация лимбальных трансплантатов как способ повышения количества и активности ММСК-подобных лимбальных клеток..... № 2 (77–85)

Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденов В.А., Пушкова И.А.

Особенности формирования островковоподобных кластеров при культивировании монослоя протокового эпителия № 4 (74–79)

Богдан В.Г., Гаин Ю.М.

Способы пластики обширных дефектов передней брюшной стенки с аутотрансплантацией мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у пациентов с послеоперационными грыжами (первые клинические наблюдения)..... № 4 (80–88)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Готье С.В., Ахаладзе Д.Г.

Технические аспекты сосудистой реконструкции при трансплантации левого латерального сектора печени взрослого донора в педиатрической практике № 1 (86–94)

Шкалова Л.В., Ильинский И.М., Цирульникова О.М.

Современный взгляд на морфологию острого отторжения аллотрансплантированной печени..... № 1 (95–105)

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

Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии..... № 1 (106–113)

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

Баланс взаимодействия эффекторных и регуляторных клеток памяти как основа выработки устойчивой иммунной толерантности при пересадке органов (Анализ проблемы на примере трансплантации печени) № 2 (86–97)

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

Современная тактика иммуносупрессивной терапии как способ формирования толерогенной стратегии организма (на примере трансплантации печени) № 2 (98–109)

Иткин Г.П., Шохина Е.Г., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В.

Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока № 2 (110–115)

Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Ермакова Л.П., Габриэлян Н.И.

Механизмы противинфекционной функции врожденного иммунитета при трансплантации: роль Toll-подобных рецепторов..... № 2 (116–123)

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

Этиология, патогенез и морфология билиарной атрезии № 3 (69–76)

Готье С.В., Мнацаканян Д.С.

Медикаментозная иммуносупрессия после трансплантации печени у детей раннего возраста № 3 (77–82)

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

Госпитальная микрофлора и биопленки № 3 (83–91)

Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г.

Ранняя дисфункция трансплантата и острое повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение № 4 (93–102)

Зубкин М.Л., Семененко Т.А., Селькова Е.П., Кокоева Ф.К., Червинко В.И., Балакирев Э.М., Алешкин В.А.

Гепатит Е: новая проблема трансплантологии?..... № 4 (103–114)

Цирульникова И.Е., Шевченко О.П.

АВО-несовместимая трансплантация печени у детей: анализ мирового опыта..... № 4 (115–123)

ОТЧЕТЫ О МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

Траилин А.В., Никоненко Т.Н., Никоненко А.С.

Обзор материалов Банфф-конференции 2011 года..... № 1 (114–123)

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%¹
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и противовирусный эффект^{1,2}

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма

Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

Показания

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови.

Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У de-novo реципиентов почки возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом® у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитарной микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратной азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связано 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 кетконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

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

Побочное действие

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

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

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

Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

Примечание для врача

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

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария

Сертикан таблетки: № ЛС-002282 от 29-07-2011. Сертикан диспергируемые таблетки: № ЛС-002281 от 07-02-2012.

Литература. 1. Tedesco-Silva H. et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2010; 10, 1401–1413. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto 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.



Бракко

Эксперт в медицинской визуализации



Йопамиро

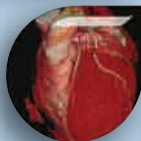
Йопамидол



**Доверяй
опыту
Выбирай
безопасность**

Визуализация с Йопамиро

Более 350 млн доз Йопамиро введено
пациентам во всем мире
Каждую 1,7 секунды делается очередное
введение



Йопамиро – неионный низкоосмолярный
водорастворимый рентгенконтрастный
препарат с мономерной молекулой,
содержащей 3 атома йода

Предназначен для широкого спектра
диагностических процедур: ангиография,
КТ, миелография, экскреторная
урография, флебография, артрография,
рентгеновские исследования полостей
тела у пациентов любого возраста

Йопамиро:

- безопасен;
- обладает хорошей переносимостью;
- не имеет тератогенного действия;
- гарантирует высокое качество контрастирования сосудов, тканей и органов;
- нетоксичен;
- отличная сбалансированность физико-химических свойств;
- низкая хемотаксичность;
- превосходный профиль безопасности

References: 1) Data on file 2) Solomon RL, Natarajan MK., Doucet S., et al. for the investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in RENally Impaired Patients. A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Kidney Diseases. Circulation 2007, Volume 115, (3189-3196) 3) Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al, for the IMPACT Study Investigators. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. Invest Radiol. 2006;41:815-821. 4) Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP, So GJ. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. Am J Roentgenol. 2008 Jul; 191(1): 151-7

Please see full Prescribing information. Before use, please consult the locally approved Summary of Product Characteristics, which will be made available upon request.

ИМЭКС
Эксклюзивный дистрибьютор в России

SANTE M.S.

Официальный дистрибьютор в Москве и Московской области
127422, Москва, ул. Тимирязевская, дом 1, стр. 3 ЗАО «Санте Медикал Системс»
Тел: (495) 786 3547; Факс: (495) 786 3546
www.sante.ru E-mail: info@sante.ru