

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ



ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

ТОМ XII №1-2010

ТОМ XII

№1-2010

Свадьба

Дети

Тяжелая болезнь

Трансплантация и Програф

Свадьба детей

Внуки

## Каждая линия поведает свою историю

Многолетний опыт применения Прографа показал, что препарат улучшает почечную функцию, снижает частоту хронического отторжения и увеличивает выживаемость трансплантатов.<sup>1-6</sup>

Результаты исследований препарата с сопутствующими иммунодепрессантами подчеркивают центральную роль Прографа в иммуносупрессивной терапии после пересадки почки, печени и сердца. Более того, Програф создает условия для быстрого уменьшения дозы и отмены стероидных гормонов.<sup>7-9</sup>

Успех в трансплантологии, основанный на применении Прографа, открывает новые перспективы в жизни каждого больного.



Програф<sup>®</sup>  
Теролимус

Для успешного лечения  
на долгие годы

Ссылки: 1. M.A. Lucey. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *American Journal of Transplantation* 4(8): 1111-1119 (2004) 2. M.A. Ariz et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *American Journal of Transplantation* 4(8): 937-945 (2004) 3. W.A. Luvwitz. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppressants: long-term outcomes in renal transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 18(Suppl. 1): 7-11 (2003) 4. E.K. Kramer et al. Cardiovascular risk factors and esrivalrisk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 3(8): 982-987 (2003) 5. F. Hiccardi et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73(5): 775-782 (2002) 6. A.D. Mayer et al. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the European tacrolimus multicenter renal study. *Transplantation Proceedings* 34(5): 1491-1492 (2002) 7. Y. Wavrentheghem et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation* 4(1): 87-95 (2004) 8. O. Ballal et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transplantation* 11(1): 81-87 (2005) 9. L. Rosteing et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 79(7): 807-814 (2005)

Рег. ЛС-000922 и ЛС-000923 от 28.05.2009

ЗАО «Астеллас Фарма» Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, дом 16.

МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ»

# 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 XII № 1–2010

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор – С.В. Готье**

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)  
А.А. Баранов (Москва)  
Л.С. Барбараш (Кемерово)  
Л.А. Бокерия (Москва)  
Н.П. Бочков (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.А. Пальцев (Москва)  
М.И. Перельман (Москва)  
Л.М. Рошаль (Москва)  
Г.Т. Сухих (Москва)  
В.Д. Федоров (Москва)  
М.Ш. Хубутия (Москва)  
В.И. Чиссов (Москва)  
А.Г. Чучалин (Москва)  
Т.И. Шраер (Кемерово)  
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

**Адрес редакции:** Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.  
Тел. /факс 8 (499) 193 87 62  
E-mail: [transplant2009@mail.ru](mailto:transplant2009@mail.ru)

# ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

- Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью).
- В конце статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, полностью указаны фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, точный почтовый адрес или e-mail, телефон лица, ответственного за переписку.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат 10–12 строк на русском и английском языках, ключевые слова, не более 5) присылается в редакцию в двух экземплярах.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат) должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм), шрифт Times new Roman, размер не менее 12, через 1,5-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.
- При представлении в печать экспериментальных работ авторы должны руководствоваться Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Обязательно следует указывать вид, пол, количество животных, методы обезболивания и умерщвления животных.
- Титульная страница должна содержать фамилии, инициалы авторов статьи, название статьи, полное наименование учреждения, в котором проводилась работа.
- Если имеется несколько авторов, работающих в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
- Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях  
Черно-белые штриховые рисунки: формат файла TIFF (расширение \*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат, режим – bitmap, разрешение – 600 dpi, ширина рисунка не более 180 мм, высота рисунка не более 230 мм. Каждый рисунок должен быть представлен в виде отдельного файла, озаглавленного «Рис. 1», «Рис. 2» и т. д., с указанием автора и названия статьи.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях цитируют не более 20 источников, в обзорных – не более 50. Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
- В соответствии с ГОСТом 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, ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,  
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»  
E-mail: [transplant2009@mail.ru](mailto:transplant2009@mail.ru)

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 11.01.10.

Тираж 1000 экз.

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

Отпечатано в ОАО «ТОТ» Ржевская типография.  
г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91. Заказ

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Особенности клинических проявлений острой реакции отторжения пересаженного сердца  
*Шемакин С.Ю., Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Честухин В.В., Ильинский И.М., Куприянова А.Г.*

Метаболические и аутоиммунные факторы риска поражения коронарного русла у реципиентов сердца  
*Халилулин Т.А., Орлова О.В., Миронков Б.Л., Честухин В.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Шевченко О.П.*

Морфологические предикторы функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) в первый год после операции  
*Траилин А.В., Никоненко Т.Н., Никоненко А.С., Остапенко Т.И., Поляков Н.Н., Павлов П.В., Покрова О.Д.*

Результаты психологического исследования больных циррозом печени вирусной этиологии после трансплантации печени  
*Михайличенко Т.Г., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К., Райхельсон К.Л.*

Первый опыт применения телбивудина у больных после трансплантации печени  
*Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В.*

Минеральная плотность кости после пересадки печени  
*Бузулина В.П., Мойсюк Я.Г., Пронченко И.А., Колиашвили Т.К., Ярошенко Е.Б., Корнилов М.Н., Шмерко Н.П., Ермакова И.П.*

Сочетание трансплантации почки с наложением дистального сплено-рэнального венозного анастомоза в лечении диабетической нефропатии  
*Пиминова Т.А., Сальмайер А.А., Шраер Т.И., Путинцев А.М., Семин С.А., Галковский Н.К., Луценко В.А.*

Разработка метода определения градиентной и активной реабсорбции кальция для оценки функции пересаженной почки  
*Ермакова И.П., Бузулина В.П., Бородулин И.Э., Пронченко И.А., Томилина Н.А.*

# CONTENTS

## 6 PAGE OF EDITOR IN CHIEF

### CLINICAL ORGAN TRANSPLANTATION

7 Features of clinical displays of the transplanted heart acute rejection  
*Shemakin S.J., Kormer A.J., Khalilulin T.A., Chestuhin V.V., Iljinsky I.M., Kuprijanova A.G.*

17 Metabolic and autoimmune risk factors for coronary artery disease (CAD) in heart transplant recipients  
*Khalilulin T.A., Orlova O.V., Mironkov B.L., Chestuhin V.V., Kazakov E.N., Kormer A.J., Shevchenko O.P.*

21 Morphological predictors of kidney allograft (KAG) function during first posttransplant year  
*Trailin A.V., Nikonenko T.N., Nikonenko A.S., Ostapenko T.I., Polyakov N.N., Pavlov P.V., Pokrova O.D.*

27 Psychology data results of patient with viral cirrhosis after liver transplantation  
*Mikhaylitchenko T.G., Gerasimova O.A., Zherebtsov F.K., Raykhelson K.L.*

33 The first experience of telbivudine in liver transplant patients  
*Gerasimova O.A., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Borovik V.V.*

38 Bone mineral density after liver Transplantation  
*Buzulina V.P., Moysyuk Y.G., Pronchenko I.A., Koliashvili T.K., Yaroshenko E.B., Kornilov M.N., Shmerko N.P., Yermakova I.P.*

45 Kidney transplantation and distal splenorenal venous anastomosis in the treatment of diabetic nephropathy  
*Piminova T.A., Salmayer A.A., Shraer T.I., Putincev A.M., Syomina S.A., Galcovsky N.K., Lucenko V.A.*

51 Elaboration of method for gradient and active calcium renal reabsorbition definition for functional estimation of transplanted kidney  
*Yermakova I.P., Buzulina V.P., Borodulin I.E., Pronchenko I.A., Tomilina N.A.*

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Лапароскопическая мануально-ассистированная донорская нефрэктомия.

Первый российский опыт

*Готье С.В., Луцевич О.Э., Мойсюк Я.Г., Галлямов Э.А., Панченков Д.Н., Ефимкин А.С., Баранов А.В.*

Нормотермическая экстракорпоральная перфузия *in situ* как способ восстановления жизнеспособности почек у доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения

*Багненко С.Ф., Скворцов А.Е., Попцов В.Н., Логинов И.В., Ананьев А.Н., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г.*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Динамика прокальцитонина у пациента после сочетанной трансплантации органов

*Хубутия М.Ш., Никулина В.П., Пинчук А.В., Годков М.А.*

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Роль нуклеарного фактора транскрипции NF-κB в развитии отторжения трансплантата

*Кунцевич Н.В.*

О роли синусоидальных клеток печени и клеток костного мозга в обеспечении регенераторной стратегии здоровой и поврежденной печени

*Льондуп А.В., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю.*

Возможности применения стволовых клеток и клеток-предшественников для стимуляции ревазуляризации и регенерации органов

*Еремеева М.В.*

Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики

*Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.*

Острое повреждение почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца

*Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.*

**NEW TECHNOLOGIES**

56 Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy. First Russian experience

*Gautier S.V., Lucevich O.E., Moysyuk Y.G., Gallyamov E.A., Panchenkov D.N., Efimkin A.S., Baranov A.V.*

61 Normothermic extracorporeal perfusion *in situ* as a way of recovery kidney transplants from donors with sudden irreversible cardiac arrest

*Bagnenko S.F., Skvortsov A.E., Poptsov V.N., Loginov I.V., Ananyev A.N., Reznik O.N., Moisiuk Y.G.*

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES**

68 Dynamics of procalcitonin at the patient after combined organ transplantation

*Khubutia M.Sh., Nikulina V.P., Pinchuk A.V., Godkov M.A.*

**LITERATURE REVIEWS**

72 Role of nuclear factor NF-κB in allograft rejection

*Kuncevich N.V.*

78 Role of liver sinusoidal cells and bone marrow cells in realization of regenerative strategy of normal and damaged liver

*Lyundup A.V., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E., Shagidulin M.Y.*

86 Application of stem cells and precursor cells for stimulation of organ revascularization and regeneration

*Eremeeva M.V.*

94 Acute kidney injury: historical aspects and diagnostic criteria

*Kopylova J.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

100 Acute kidney injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and heart transplantation

*Kopylova J.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

---

## ЮБИЛЕИ

Поздравляем Бориса Николаевича Морозова

Информация о научно-учебном центре  
ФГУ «Федеральный научный центр  
трансплантологии и искусственных органов  
им. академика В.И. Шумакова»

## ANNIVERSARY

111 Boris Nikolaevitch Morozov

112 Information of scientific and training facility  
at Research Institute of Transplantology  
and Artificial organs



Издано при финансовой поддержке ООО «КосмоФарм»

## *Глубокоуважаемые коллеги!*

Перед вами первый в новом году номер нашего журнала. Начало года – это время, когда нужно строить планы и подводить итоги, анализировать, что сделано. Для «Вестника трансплантологии и искусственных органов» начало 2010 года связано сразу с двумя круглыми датами.

В 1994 г. по инициативе, под редакцией и при непосредственном руководстве директора НИИ трансплантологии и искусственных органов академика В.И. Шумакова был создан журнал «Трансплантология и искусственные органы». Спустя 5 лет журнал получил новое название – «Вестник трансплантологии и искусственных органов», под которым он зарегистрирован и продолжает выпускаться по настоящее время.

Таким образом, завершение 2009 года и начало 2010-го отмечены сразу двумя «круглыми» днями рождения – пятидесятилетием первого выпуска нашего журнала и десятилетием его существования уже как «Вестника трансплантологии и искусственных органов».

В 2008 г. в значительной мере изменились состав редколлегии и редакционного совета, дизайн обложки и верстки. Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Мы стремимся, чтобы «Вестник трансплантологии и искусственных органов» по уровню научных работ, качеству их редактирования и оформления соответствовал самым высоким требованиям и отвечал профессиональным потребностям наших авторов и читателей.

Благодарю и поздравляю всех, кто ранее принимал участие в создании журнала, тех, кто делает это теперь, и тех, кому еще предстоит работать в будущем. От души приветствуем наших авторов и читателей. Надеемся на ваше сотрудничество и заинтересованное участие.

*С уважением*  
*главный редактор журнала,*  
*директор ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии*  
*и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»*  
*Минздравсоцразвития РФ,*  
*член-корреспондент РАМН,*  
*профессор*



*С.В. Готье*





## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Шемакин С.Ю.<sup>1, 2</sup>, Кормер А.Я.<sup>1, 2</sup>, Халилулин Т.А.<sup>1, 2</sup>, Честухин В.В.<sup>1</sup>,  
Ильинский И.М.<sup>1, 2</sup>, Куприянова А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

В настоящем исследовании рассматриваются особенности клинических проявлений и структурных изменений миокарда при острой реакции отторжения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. Результаты ретроспективного исследования базируются на изучении результатов 1119 эндомиокардиальных биопсий в сочетании с клиническими проявлениями, данных инвазивных и неинвазивных методик диагностики, полученных у 62 реципиентов сердца за более чем 10 лет наблюдения. Характер изменений толщины стенок ЛЖ, массы миокарда, конечно-диастолического размера, а также степень нарушения насосной функции позволяют охарактеризовать различия в клинических проявлениях и структурных изменениях острого клеточного и гуморального отторжения.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, острое клеточное отторжение, острое гуморальное отторжение

## FEATURES OF CLINICAL DISPLAYS OF THE TRANSPLANTED HEART ACUTE REJECTION

Shemakin S.J.<sup>1, 2</sup>, Kormer A.J.<sup>1, 2</sup>, Khalilulin T.A.<sup>1, 2</sup>, Chestuhin V.V.<sup>1</sup>,  
Iljinsky I.M.<sup>1, 2</sup>, Kuprijanova A.G.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

In the present research features of current of clinical and structural changes are considered at acute rejection at the patients who have carried orthotopic transplantation of heart. Results of retrospective research are based on studying 1119 endomyocardial biopsy in a combination to clinical displays, given invasive and the noninvasive techniques of diagnostics used at 62 recipients of heart recipients before 10-years period of supervision. Character of changes of wall thicknes of LV, mass of a myocardium, ventricular end diastolic volume, and also a degree of infringement of pump function allow to characterize distinctions in clinical displays acute cellular and humoral rejection.

*Key words:* heart transplantation, acute cellular rejection, acute humoral rejection

Морфологическое исследование эндомиокардиальных биоптатов пересаженного сердца, как в научном, так и в практическом плане имеет решающее значение, позволяя своевременно изучить и предупредить развитие патологических процессов в

миокарде, способных возникать в различные сроки после операции и ограничивать срок жизни пациентов в посттрансплантационном периоде. Одним из таких осложнений является острое отторжение (ОО) пересаженного сердца, которое по своей при-

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

**Контакты:** Шемакин Сергей Юрьевич, в. н. с. отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова». **Тел.** 8-903-519-99-22, **e-mail:** [transpl@list.ru](mailto:transpl@list.ru)

роде подразделяется на клеточное и гуморальное [4, 5]. Накоплен достаточный опыт в понимании патофизиологических основ клеточного ОО, чего нельзя сказать в отношении его гуморальной формы [2, 10, 11].

В настоящей работе освещаются особенности клинических проявлений и структурных изменений миокарда при острой клеточной и гуморальной реакциях отторжения пересаженного сердца.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У 62 пациентов, находящихся под наблюдением в сроки до 10 лет после трансплантации сердца (ТС), выполнено 1119 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ). После изучения результатов световой микроскопии и иммуногистохимического исследования биоптатов определяли характер острого отторжения аллотрансплантированного сердца, который подразделялся на три типа: клеточное отторжение, гуморальное или смешанное, объединяющее черты отторжения как клеточного, так и гуморального типов.

Анализ результатов проводился как по рекомендованной классификации ОО ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), подразделяющей клеточное отторжение на легкое, умеренное и тяжелое, так и используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF, 1990). Соответствие используемых классификаций представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Соответствие классификаций ISHLT-WF (1990) и ISHLT-WF (2004) по степени выраженности острого клеточного отторжения**

ISHLT-WF (1990)	ISHLT-WF (2004)
Нет отторжения	<b>Степень 0</b>
Соответствует 1А и 1В стандартной классификации	<b>Степень 1R</b> (легкое отторжение)
Соответствует степени 2 и 3А стандартной классификации	<b>Степень 2R</b> (умеренное отторжение)
Соответствует степени 3В и 4 стандартной классификации	<b>Степень 3R</b> (тяжелое отторжение)

В свою очередь, острое гуморальное отторжение в соответствии с международной классификацией (ISHLT-WF, 2004) рекомендовано подразделять на две степени: AMR-0 (отсутствие признаков гуморального отторжения) и AMR-1 (наличие признаков гуморального отторжения). В клинической практике Федерального научного центра транс-

плантологии и искусственных органов (до 2009 г. НИИ трансплантологии и искусственных органов) с 1994-го по 2004 год использовали собственную классификацию выраженности острого гуморального отторжения, соответствующего процентному отношению фиксированных иммуноглобулинов в стенках капилляров [1]. Анализ результатов острого гуморального отторжения в настоящей работе проводился как в соответствии с разработанной классификацией НИИТиО, так и рекомендованной в 2004 году классификацией ISHLT-WF.

Соответствие классификаций острого гуморального отторжения НИИТиО и международной классификации представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Соответствие классификаций НИИТиО и ISHLT-WF (2004) по степени выраженности острого гуморального отторжения**

Классификация НИИТиО (1994)		ISHLT-WF (2004)
<b>Степень 0</b>	Отсутствие фиксации иммуноглобулинов	<b>AMR-0</b>
<b>Степень 1</b> (легкое отторжение)	Фиксация иммуноглобулинов в стенках до 15% капилляров	<b>AMR-1</b>
<b>Степень 2</b> (умеренное отторжение)	Фиксация иммуноглобулинов в стенках 16–25% капилляров	
<b>Степень 3</b> (тяжелое отторжение)	Фиксация иммуноглобулинов в стенках > 25% капилляров	

Кроме определения выраженности реакции отторжения трансплантированного сердца оценивали клиническое состояние больных, результаты электрокардиографических, ультразвуковых исследований, показатели центральной гемодинамики.

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование выполняли на аппарате Megacart фирмы Siemens (Германия).

Оценку объемных характеристик сердца и механической активности ЛЖ проводили при трансторакальном ЭхоКГ исследовании на аппаратах Power Vision-380А фирмы Toshiba и Aloka 870 (Япония) с определением фракции изгнания левого желудочка по алгоритму Тейхольц и по формуле «площадь–длина». Скорость транстрикуспидального и трансмитрального потоков оценивали с помощью цветной доплерэхокардиографии.

Регистрация параметров центральной гемодинамики выполнялась при катетеризации правых отделов сердца. Определяли давление в правом предсердии, правом желудочке, легочной артерии, давление заклинивания легочного капилляра и сердечный выброс методом термодилуции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При легкой степени острого клеточного отторжения клиническая симптоматика, как правило, отсутствовала. Больные не предъявляли жалоб, а данные инструментальных методов исследований (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) не выявляли каких-либо нарушений функции трансплантата.

Легкая степень отторжения выявлялась, как правило, при гистологическом исследовании эндомиокардиальных биоптатов во время планового обследования пациента, перенесшего ТС.

При умеренном остром клеточном отторжении клинические проявления нередко отсутствовали либо могли проявляться умеренным недомоганием, повышенной утомляемостью, необъяснимым изменением настроения, у некоторых больных регистрировалась субфебрильная температура тела.

При ЭКГ-исследовании в некоторых случаях выявляли непостоянную, редкую наджелудочковую и/или желудочковую экстрасистолию. В большинстве случаев ЭКГ не отличалась от таковой при нормально функционирующем трансплантированном сердце без ОО и других кардиальных осложнений.

Данные ультразвуковых методов исследования также не отличались от аналогичных показателей нормально функционирующего трансплантированного сердца (табл. 3).

Таблица 3

### Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при легкой и умеренной степени острого клеточного отторжения (М ± m)

	Отсутствие ОО (n = 40)	Легкое и умеренное ОО (n = 40)	Межгрупповые различия (p)
КДОлж	109,1 ± 16,2	111 ± 15,4	> 0,05
КСОлж	39,9 ± 9,1	32 ± 8,6	> 0,05
КДРлж	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,3	> 0,05
КСРлж	2,9 ± 0,4	2,7 ± 0,3	> 0,05
МЖП + ЗСЛЖ	23,5 ± 0,9	23 ± 0,7	> 0,05
ММлж	223,2 ± 12,2	221 ± 9,1	> 0,05
ФИлж	66,1 ± 3,4	67 ± 5,2	> 0,05
КДРпж	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2	> 0,05

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, мл; КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, см; ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; МЖП + ЗСЛЖ – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

При легком и умеренном отторжении и отсутствии клиники сердечной недостаточности достоверных изменений ЭхоКГ-показателей пересаженного сердца не выявлено.

Пульсгормональная терапия при умеренном ОО, подтвержденном данными ЭМБ, выполненной на основании описанных выше жалоб реципиента, давала положительный клинический результат.

**Тяжелая форма острого клеточного отторжения** в нашем исследовании выявлена у 13 больных. Во всех случаях имели место достаточно яркие клинические проявления: одышка в покое и при минимальных физических нагрузках, общая слабость, ощущение сердцебиений, перебоев в работе сердца и нередко чувство страха. При осмотре у больного выявлялись признаки повышенного центрального венозного давления, при аускультации выслушивались приглушенные тоны, часто систолический шум над верхушкой сердца и в точке Боткина, определялась артериальная гипотензия, увеличение печени, отеки на ногах, снижение диуреза вплоть до анурии. Нередко повышалась температура тела до фебрильных значений.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример динамики развития острого тяжелого клеточного отторжения.

*Больной С., 60 лет, поступил в отделение 30.08.95 с диагнозом: состояние после ортотопической трансплантации сердца от 17.11.92 (2 года 9 месяцев). НК 2Б ст. ФК IV NYHA.*

*Состояние ближе к тяжелому. Жалобы на одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, тяжесть в области правого подреберья, увеличение живота, отеки стоп, голеней.*

*Ухудшение состояния начал отмечать с 10.08.95, когда впервые появились жалобы на недомогание, усталость, подавленное настроение. В последующем, в течение 20 дней до настоящей госпитализации, отмечал постепенное ухудшение состояния с нарастанием признаков сердечной недостаточности.*

*При поступлении кожные покровы бледные, цианоз губ, набухшие шейные вены. Одышка в покое. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 120/80 мм рт. ст. ЧСС – 92 уд. мин. Тоны ритмичные. Живот мягкий, увеличен в размерах, болезненный в правом подреберье. Печень выступает на 4 см из под правого подреберья. Отеки стоп и голеней.*

*ЭКГ – ритм синусовый. ЧСС – 120 уд. в мин. PQ – 0,15 с, QRS – 0,1 с, QT – 0,36–0,413 с. Положение электрической оси сердца (ЭОС) нормальное. Диффузное снижение питания миокарда ЛЖ. Единичные желудочковые экстрасистолы.*

*ЭхоКГ: ЛП – 4,4 см, ПЖ – 3,6 см, КДР – 5,7 см, КСР – 4,0 см, КДО – 160 мл, КСО – 70 мл, УО –*

90 мл, ФИ – 53%, МЖП – 1,5 см, ЗСЛЖ – 1,3 см. Увеличение всех камер, гипертрофия ЛЖ, жидкость в полости перикарда до 300 мл.

Выполнена ЭМБ – 3В ISHLT. 30.08.95, 1.09.95 и 2.09.95 проведена пульсгормональная терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут. Состояние больного полностью восстановилось только через 3 недели после проведения пульсгормональной терапии. Перед выпиской из клиники у больного нет одышки, печень у края реберной дуги, нормализовались ЭхоКГ-показатели: КДР – 5,2 см, ПЖ – 2,5 см, ЛП – 4,0 см, КДО – 129 мл, ФИ – 72%, МЖП – 1,2 см, ЗСЛЖ – 1,2 см, положительная динамика на ЭКГ – уменьшение диффузных нарушений коронарного кровоснабжения миокарда, отсутствие желудочковых экстрасистол.

В крайне тяжелых случаях ОО возможно развитие клиники быстро прогрессирующей тотальной сердечной недостаточности в течение одних-двух суток. Приводим клинический пример быстро прогрессирующего тяжелого острого отторжения в отдаленном периоде после ТС, который удалось успешно купировать своевременно начатым лечением.

У больного К., 49 лет, на 3-м году после ТС дома развилась клиника острой сердечной недостаточности, сопровождавшаяся отеком легких. Бригадой скорой помощи больной экстренно госпитализирован в клинику.

При осмотре сознание больного спутанное, в контакт вступает с трудом. Температура тела до 39°. Над всеми легочными полями влажные хрипы. Артериальное давление не определяется, пульс не прощупывается. Анурия. Начата интенсивная терапия допамином до 15 мкг/кг/мин. ЭхоКГ: КДР – 4,9 см, КСР – 2,5 см, ПЖ – 3,2 см, МЖП – 1,5 см, ЗСЛЖ – 1,3, ФИ – 60%. Учитывая клиническую картину и данные ЭхоКГ, характерные для острого клеточного криза отторжения, начата пульсгормональная терапия без предварительного выполнения ЭМБ. В течение 3 суток проводили терапию метилпреднизолоном по 1000 мг/сут, в сочетании с внутривенным капельным введением допамина до 3 мкг/кг/мин. Состояние больного улучшилось, в сознании, адекватен. В легких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в нижних отделах слева. АД – 140/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 92 уд. в мин. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не пальпируется. Отеков нет. Диурез положительный.

Перед выпиской из клиники:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 100 уд. в мин, поворот ЭОС влево, PQ – 0,12 с, QRS – 0,13 с, QT – 0,38 с. Полная блокада ПНПП.

ЭхоКГ: ЛП – 3,1 см, ПЖ – 3,4 см, КДР – 4,5 см, КСР – 2,7 см, КДО – 91 мл, КСО – 20 мл, УО – 71 мл,

ФИ – 78%, МЖП – 1,3 см, ЗСЛЖ – 1,0 см. Регургитация на МК 0, ТК 1 ст.

ГЕМОДИНАМИКА: ДПП – 13 мм рт. ст., ДПЖ – 42/0 мм рт. ст., КДД ПЖ – 13 мм рт. ст., ДЛЖ – 180/0 мм рт. ст., КДД ЛЖ – 14 мм рт. ст.

ЭМБ – 0 степени.

Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства. К настоящему времени длительность наблюдения данного пациента составила более 7 лет после ТС.

Однако даже при своевременно начатом лечении тяжелое ОО может закончиться летальным исходом, являясь одним из факторов, ограничивающих выживаемость в посттрансплантационном периоде [2, 3, 5]. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

Больной К., 33 лет, поступил в клинику 25.08.98 с диагнозом «состояние после ОТС по бикавальной методике от 16.02.98» (6 месяцев после ТС).

Жалобы при поступлении на общую слабость, перебои в работе сердца, эпизоды гипотензии (АД – 80/60 мм рт. ст.), одышка в покое, боли в области печени, отеки на ногах.

Состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, цианоз губ. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 80/60 мм рт. ст., ЧСС – 104 уд. в мин. Тоны сердца приглушены. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. Определяется пастозность стоп и голеней.

ЭКГ: предсердная тахикардия, ЧСС – 114 уд. в мин, резкое отклонение ЭОС вправо; блокада задненижней ветви левой ножки пучка Гиса; повышение электрической активности обоих желудочков сердца.

ЭхоКГ: КДР – 4,8 см, КСР – 3,5 см, ЛП – 5,0 см, ПЖ – 3,0 см, КДО – 108 мл, КСО – 49 мл, ФИ – 54%, ЗСЛЖ – 1,4 см, МЖП – 1,5 см. Заключение: гипертрофия миокарда, увеличение ПЖ, выраженный гипокинез МЖП.

ЭМБ-3В ISNT.

25–26–27 августа 1998 года проведена терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут с одновременным переводом больного с азатиоприна на селлсепт 2000 мг в сут. Концентрация циклоспорина А 263 нг/мл по RIA. После проведенной терапии состояние значительно улучшилось. Жалоб больной не предъявлял. В легких везикулярное дыхание. АД – 130/90 мм рт. ст. ЧСС – 96 уд. в мин. Печень не пальпируется. Однако 30.08.98 состояние больного вновь прогрессивно ухудшилось, переведен в отделение реанимации. 31.08.98 произошла остановка сердца, реанимационные мероприятия эффекта не дали. Констатирована смерть больного.

При умеренных и тяжелых эпизодах ОО трансплантата каких-либо характерных изменений ЭКГ

не выявлено, хотя у большинства больных регистрировалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС), превышающей 100 уд. в мин. В некоторых случаях наблюдались суправентрикулярные (экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий) и желудочковые (экстрасистолия) нарушения ритма.

Трепетание предсердий (3:1) длительностью от 3 до 7 суток с переходом в мерцательную аритмию длительностью от 5 до 13 дней и последующим восстановлением синусового ритма наблюдали у трех больных в первые две-три недели после ТС. У двух больных нарушения ритма совпали с наличием острого умеренного отторжения трансплантата и купировались при сочетанном применении пульсгормональной (метилпреднизолон по 500–750 мг/сут в течении трех дней) и антиаритмической терапии (кинелентин по 250 – 750 мг/сут в сочетании с дигоксином – 0,25 мг/сут) и не отражались на гемодинамике. Еще у одного пациента с мерцательной аритмией ЭМБ не показала наличия ОО.

Таким образом, электрокардиографическое исследование не выявило специфических изменений при ОО. Нарушения ритма сердца в виде тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии встречаются также и у пациентов без признаков ОО.

Более показательными при тяжелом остром отторжении пересаженного сердца оказались изменения его эхокардиографических параметров (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при тяжелой степени острого клеточного отторжения (М ± m)**

	Отсутствие ОО (n = 40)	Тяжелое ОО (n = 13)	Межгрупповые различия (p)
КДОлж	109,1 ± 16,2	90,7 ± 11,7	0,001
КСОлж	39,9 ± 9,1	35,9 ± 7,8	> 0,05
КДРлж	4,5 ± 0,4	3,7 ± 0,7	0,003
КСРлж	2,9 ± 0,4	2,4 ± 0,5	0,02
МЖП + ЗСЛЖ	23,5 ± 0,9	26,8 ± 3,1	0,014
ММлж	223,2 ± 12,2	257,6 ± 36,8	0,011
ФИлж	66,1 ± 3,4	72,5 ± 7,7	0,003
КДРпж	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,4	0,03

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, мл; КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСРлж – конечно-систолический размер левого желудочка (см), ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; МЖП + ЗСЛЖ – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

Так, при ультразвуковом исследовании как на ранних, так и поздних сроках после ТС при остром тяжелом отторжении, как правило, диагностировалось увеличение суммарной толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки, массы миокарда, уменьшение конечно-диастолического размера и объема левого желудочка, несколько повышалась фракция изгнания левого желудочка, отмечалась дилатация правого желудочка сердца.

Полное восстановление ультразвуковых показателей после разрешения ОО определялось через 2–3 недели после проведения курса лечения.

При тяжелом ОО у больных увеличивалось давление в правом предсердии и легочных капиллярах до 15–20 мм рт. ст., повышалось давление в легочной артерии со снижением сердечного выброса и сердечного индекса менее 2 л/мин/м<sup>2</sup> (табл. 5).

Таблица 5

**Показатели центральной гемодинамики пересаженного сердца на фоне острого тяжелого клеточного отторжения (М ± m)**

	ДПП	ДЛАС	ЛКД	СВ	СИ
(n = 11)	18,0 ± 1,4	43,0 ± 5,2	15,0 ± 2,1	3,9 ± 0,9	1,9 ± 1,1

Примечание. ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин; СИ – сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>.

**Персистирующее острое гормонально-резистентное клеточное отторжение** является серьезным осложнением посттрансплантационного периода, которое в нашем исследовании наблюдалось у двух пациентов (М., 28 лет, и В., 26 лет).

*Больной М., 28 лет, поступил в клинику 13.06.90 с диагнозом: ДКМП, НК 2Б. Обследован по программе потенциального реципиента, поставлен в лист ожидания на ТС, и 4.09.90 больному выполнена ортотопическая трансплантация сердца.*

*Послеоперационный период осложнился некупируемым тяжелым стероидно-резистентным острым клеточным кризом отторжения с диагностированным гуморальным компонентом. В течение 3 месяцев после ТС проведено четыре сеанса пульсгормональной терапии, два курса АТГ, два сеанса плазмафереза без положительного эффекта. С 8.11.90 для коррекции признаков недостаточности кровообращения (высокое ЦВД, увеличение печени, пастозность голеней, задержка выделительной функции) требовалось применение не прямых инотропных препаратов. На фоне НК появились сложные нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, би-тригемения), купируемые флиоптином. В течение 45 дней требовалось использование временной ЭКС от эндомикардиальных*

Таблица 6

**Динамика показателей центральной гемодинамики и толщин стенок ЛЖ  
на фоне персистирующего гормонально-резистентного клеточного ОО**

Дата	ДПП	КДДпж	ДЛАС	ЛКД	ЗСЛЖ	МЖП	ОО
10.09.90	7	10	28	17	–	–	3
14.09.90	13	14	38	15	1,3	1,8	3–4
20.09.90	15	16	33	13	1,2	1,4	3
26.09.90	11	–	33	13	1,2	1,4	3
3.10.90	12	18	43	20	1,6	1,6	3–4
11.10.90	12	12	30	19	1,3	1,2	4
17.10.90	18	17	30	19	1,3	1,3	3
23.10.90	14	16	35	19	1,6	1,6	3
30.10.90	14	–	31	19	1,8	1,5	4
5.11.90	16	–	30	18	1,9	1,7	3
12.11.90	18	–	27	17	1,5	1,4	4

Примечание. ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; КДДпж – конечно-диастолическое давление в правом желудочке, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; ОО – степень острого клеточного отторжения (ISHLT-WF, 1990).

электродов. Во время выполнения ЭМБ исследовалась центральная гемодинамика (табл. 6).

Учитывая течение посттрансплантационного периода, осложненного тяжелым персистирующим стероидно-резистентным острым отторжением пересаженного сердца, рассматривался вопрос о выполнении больному ретрансплантации сердца. Однако к шестому месяцу после ТС появились признаки разрешения отторжения, что сопровождалось регрессией признаков сердечной недостаточности, восстановлением ЭХО КГ и гемодинамических показателей. При ЭМБ – легкая степень реакции отторжения.

В последующем больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Нормализация конечно-диастолического объема левого желудочка, уменьшение суммарной толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, сопровождающееся восстановлением гемодинамических параметров, являются предикторами благоприятного прогноза посттрансплантационного периода. После купирования персистирующего острого отторжения срок жизни пациента М. составил более 7,5 года.

В то же время при сохраняющемся персистирующем остром отторжении отмечается дальнейшая декомпенсация сердечной деятельности. В качестве иллюстрации приводим клинический пример больного В.

Больной В., 26 лет, поступил в клинику 10.07.90 с диагнозом «состояние после ортотопической трансплантации сердца от 14.02.90, персистирующий криз отторжения». НК 2Б. Госпитализация повторная, первая госпитализация до ортотопической ТС.

Посттрансплантационный период протекал тяжело. Переведен из отделения реанимации на 14-й день после операции. В последующем отмечались сложные нарушения ритма сердца: наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, синусовая и узловая брадикардия, артериальная гипотензия, по данным ЭхоКГ, утолщение стенок левого желудочка, уменьшение его полости. На 28-й день – гидроперикард (удалено 300 мл геморрагической жидкости). Все время сохранялась клиника сердечной недостаточности 2А – 2Б ст. Больной практически не реабилитировался в физическом плане, двигательная активность ограниченная.

Течение послеоперационного периода сопровождалось повторяющимися умеренными, ближе к тяжелым, кризами острого клеточного отторжения, не купирующимися пульсгормональной терапией в сочетании с АТГ. По данным иммуноморфологического исследования – гуморальный криз отторжения (AMR-I).

С апреля 1990 г. неоднократно предлагалась ретрансплантация сердца, от которой больной отказывался.

С 14.07.90 в связи с нарастающей сердечной недостаточностью начата терапия возрастающими дозами инотропных препаратов. На фоне прогрессирующей сердечной недостаточности появились признаки печеночно-почечной дисфункции. 28.07.90 констатирована смерть больного.

Таким образом, у обоих пациентов острое тяжелое персистирующее стероидно-резистентное отторжение характеризовалось сложными наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма, брадикардией, что служило показанием к использованию временного водителя ритма и сопровождалось гемодинамическими изменениями:

повышением ДПП и ДЛАС, ЛКД, ЛСС, снижением СВ и дилатацией правого желудочка, ФИлж при уменьшенном КДОлж оставалась высокой (табл. 7 и 8). При купировании персистирующего острого отторжения гемодинамические показатели нормализовались.

**Острое гуморальное отторжение** в качестве самостоятельной формы встречалось у 16 пациентов. По своим клиническим проявлениям острое гуморальное отторжение не имело четкой зависимости от степени тяжести последнего, как это наблюдается у пациентов с картиной острого клеточ-

ного отторжения. Так, например, из 16 пациентов с изолированным умеренным острым гуморальным отторжением у 9 были жалобы на одышку, высокую ЧСС, иногда перебои в работе сердца, в то время как у 7 реципиентов каких-либо жалоб и отклонений показателей инструментальных методов исследований выявлено не было.

Результаты исследования эхокардиографических и гемодинамических показателей у реципиентов после ТС на фоне острого изолированного гуморального криза отторжения представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 7

**Гемодинамика при персистирующем остром клеточном отторжении пересаженного сердца больных М. и В.**

Время после ТС, мес.	ДПП		ДЛАС		ЛКД		СВ		ЛСС		ОО	
	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В
1	17	13	43	35	20	19	4,3	4,2	2,09	0,95	3В	3В
2	16	16	30	42	18	20	4,0	3,0	0,75	3,66	3А	3В
3	13	15	31	40	15	20	7,1	3,4	0,14	2,05	3А	3В
6	9	15	29	46	16	12	6,8	4,1	0,44	2,68	1А	3В

Примечание. М и В – пациенты, ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин, ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление, ед. Вуда; ОО – степень острого клеточного отторжения (ISHLT-WF, 1990).

Таблица 8

**Эхокардиографические показатели при персистирующем остром отторжении пересаженного сердца больных М. и В.**

Время после ТС, мес.	КДОлж		ММлж		ЗСЛЖ + МЖП		КДРпж		ФИлж		ОО	
	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В	М	В
1	66	70	418	372	32	35	2,4	2,0	84	82	3В	3В
3	88	47	232	372	23	38	2,9	2,5	82	81	3А	3В
6	107	54	210	392	22	41	2,8	3,0	76	83	1А	3В

Примечание. М и В – пациенты, КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; ЗСЛЖ + МЖП – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %; ОО – степень острого клеточного отторжения (ISHLT-WF (1990)).

Таблица 9

**Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при остром гуморальном отторжении (M ± m)**

	Отсутствие ОО (n = 40)	Наличие ОО (n = 16)	Межгрупповые различия, p
КДОлж	109,1 ± 16,2	112,8 ± 14,7	> 0,05
КСОлж	39,9 ± 9,1	47,4 ± 8,02	0,01
КДРлж	4,5 ± 0,35	5,04 ± 0,4	0,002
КСРлж	2,9 ± 0,4	3,8 ± 0,3	0,001
МЖП + ЗСЛЖ	23,5 ± 0,9	23,5 ± 1,01	> 0,05
ММлж	223,2 ± 12,2	234,9 ± 19,6	> 0,05
ФИлж	66,1 ± 3,4	53,7 ± 9,6	0,013
КДРпж	2,6 ± 0,2	2,88 ± 0,35	0,04

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, мл; КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСРлж – конечно-систолический размер левого желудочка, см; ММлж – масса миокарда левого желудочка, г; МЖП + ЗСЛЖ – сумма толщин задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

Таблица 10

**Гемодинамические показатели при развитии ОО гуморального типа**

	ДПП	ДЛАС	ЛКД	СВ	СИ
(n = 14)	16,0 ± 2,1	40,0 ± 4,2	17,0 ± 1,2	4,0 ± 0,3	2,0 ± 1,9

Примечание. ДПП – давление в правом предсердии, мм рт. ст.; ДЛАС – давление в легочной артерии систолическое, мм рт. ст.; ЛКД – легочно-капиллярное давление, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин; СИ – сердечный индекс, л/мин/м<sup>2</sup>.

Из представленной таблицы видно, что достоверные различия между основными эхокардиографическими показателями пересаженного сердца без признаков ОО и с наличием признаков острого гуморального отторжения существуют только между величинами КСО, КСР и ФИлж. Характерным для гуморального криза отторжения является нарушение систолической функции левого желудочка.

Гемодинамические показатели при остром гуморальном отторжении были схожи с таковыми при остром клеточном отторжении и характеризовались увеличением давления в правом предсердии и легочном капилляре до 15–20 мм рт. ст., повышением давления в легочной артерии, снижением сердечного выброса и сердечного индекса.

Приводим наиболее типичный клинический пример успешно разрешенного острого тяжелого гуморального криза отторжения.

*Больной С., 26 лет, поступил 2.10.2000. Выписан 31.10.2000.*

*Диагноз при поступлении: состояние после ортотопической трансплантации сердца от 6.06.2000. НК 0–1.*

*Состояние при поступлении средней тяжести. Жалобы на одышку при ходьбе и подъемах в гору. Настоящие жалобы появились 15 сентября 2000 года. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 120/90, ЧСС – 120 уд. в мин, нарушений ритма нет. Тоны сердца ясные, шумов нет. Печень не увеличена, периферических отеков нет.*

*ЭКГ от 2.10.2000: синусовая тахикардия с ЧСС 120 уд. в мин, ЭОС отклонена вправо; полная блокада ПНПГ; инверсия зубца Т (–) во 2, 3, AVF, V2–4 отведениях.*

*ЭхоКГ от 2.10.2000: КДР – 5,4 см, КСР – 4,2 см, КДО – 146 мл, КСО – 79 мл, УО – 67 мл, ФИ – 45%, ЛП – 3,5 см, ПЖ – 3,0 см, ЗСЛЖ – 1,1 см, МЖП – 1,1 см. Регургитация на МК и ТК – 1–2-я ст. Жидкости в полости перикарда до 50 мл.*

*ЭМБ от 4.10.2000 показала клеточное отторжение 1А–В ст. (ISHLT-WF (1990). Иммунофлюоресцентное исследование – гуморальное острое отторжение 3-й ст. по классификации НИИТиЮ. При выполнении коронароангиографии отмечается замедление смыва контрастного вещества.*

*6, 7, 8 октября 2000 года проведена пульсгормональная терапия метилпреднизолоном по 500 мг/сут. 16, 18, 20 октября 2000 года проведено три сеанса плазмафереза.*

*Состояние значительно улучшилось и перед выпиской из клиники удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД – 120/90, ЧСС – 96–104. Нарушений ритма нет. Тоны ясные, шумов нет. Печень не пальпируется. Отеков нет.*

*ЭхоКГ от 30.10.2000: КДР – 5,3 см, КСР – 3,8 см, КДО – 140 мл, КСО – 61 мл, УО – 79 мл, ФИ – 56%, ЛП – 3,4 см, ПЖ – 3,1 см, ЗСЛЖ – 1,2 см, МЖП – 1,3 см. Регургитация на ТК – 1-я ст. Жидкости в полости перикарда нет.*

*Заключительный клинический диагноз: состояние после ОТТС от 6.06.00; состояние после острого гуморального криза отторжения.*

*При контрольном обследовании через 7 мес. после ОТТС состояние удовлетворительное, при ЭхоКГ КДР – 5,6 см, КСР – 3,6 см, КДО – 151 мл, КСО – 56 мл, УО – 95 мл, ФИ – 63%, ЛП – 3,6 см, ПЖ – 3,1 см, ЗСЛЖ – 1,2 см, МЖП – 1,3 см. Регургитация на МК и ТК – 0–1-я ст. Жидкости в полости перикарда нет. ЭМБ от 23.01.2001 показала 1А ст. клеточного отторжения (ISHLT-WF (1990). Гуморальное отторжение – 0 баллов.*

*И через год после трансплантации при ЭхоКГ от 22.05.2001 КДР – 5,4 см, КСР – 3,4 см, КДО – 143 мл, КСО – 46 мл, УО – 97 мл, ФИ – 68%, ЛП – 4,2 см, ПЖ – 2,6 см, ЗСЛЖ – 1,3 см, МЖП – 1,3 см. Регургитация на МК и ТК – 0–1.*

*ЭМБ – от 22.05.01 – 1А ст. клеточного отторжения (ISHLT-WF (1990). Гуморальное отторжение – 0 баллов.*

Положительная динамика ультразвуковых показателей после разрешения криза отторжения выявлялась через месяц после проведения лечения. Нормализация конечно-систолических размеров левого и правого желудочков сердца, восстановление ФИ левого желудочка свидетельствовали о восстановлении насосной функции сердца с нормализацией параметров центральной гемодинамики и являлись предиктором благоприятного прогноза посттрансплантационного периода.

При ЭКГ-исследовании у двоих из 16 пациентов отмечалась мерцательная аритмия, в некоторых случаях выявлены признаки снижения питания миокарда левого желудочка, суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия. В целом типичной ЭКГ-картины при гуморальном ОО не выявлено, сходные ЭКГ-нарушения выявлялись и у пациентов с отсутствием каких-либо диагностированных дисфункций пересаженного сердца.

Наиболее опасно развитие **персистирующей формы острого гормонально-резистентного гу-**



**морального отторжения**, которое, несмотря на максимальную проводимую терапию, направленную на купирование даже своевременно диагностированного ОО, способно приводить к летальному исходу и явилось в нашем исследовании причиной смерти трех больных в посттрансплантационном периоде. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

*Больной Ш., 51 год, поступил в отделение 5.04.06 с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей.*

*Состояние больного при осмотре тяжелое. Выраженная бледность кожных покровов. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в задненижних отделах. АД – 100/90 мм рт. ст. ЦВД – 240 мм вод. столба. ЧСС – 120 уд. в мин. Печень на 6 см выступает из под реберной дуги, отмечаются выраженные отеки стоп и голеней.*

*ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 128 уд. в мин. ЭхоКГ: КДР – 5,4 см, КСР – 4,6 см, КДО – 143 мл, КСО – 96 мл, УО – 47 мл, ФИ – 31%. Выраженная диффузная гипокинезия ЛЖ, регургитация на МК – 2-я ст., на ТК – 3-я ст.*

*Диагноз при поступлении: состояние после ОТТС от 01.02.06 НК 2Б. Острое отторжение?*

*5.04.06 выполнена ЭМБ. Клеточное отторжение 1А (ISHLT-WF (1990). Сосуды малого калибра с умеренным набуханием и пролиферацией эндотелиальных клеток. Вокруг мелких артерий круглоклеточная инфильтрация с примесью плазматических клеток. Гуморальное отторжение средней степени тяжести по классификации НИИТиЮ.*

*При коронароангиографическом исследовании стенотического поражения коронарных артерий не выявлено, отмечается резкое замедление смыва контраста. Регургитация в ЛП 2–3-й степени.*

*Начата инотропная терапия – допамин до 2 мкг/кг/мин. Больной переведен в отделение реанимации.*

*5.04.06 проведена пульсгормональная терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки. 6.04.06 больной переведен в профильное отделение. При контрольном ЭхоКГ ФИлж менее 35%.*

*10, 12, 14.04.06 проведены сеансы плазмафереза.*

*17.04.06, по данным радиоизотопной скintiграфии, ФИлж – 27%.*

*18.04.2006 была выполнена повторная ЭМБ. Острое отторжение 1А–В (ISHLT-WF (1990), гуморальное отторжение средней тяжести по классификации НИИТиЮ. Лечение АТГ.*

*Несмотря на проводимое лечение, сохранялась низкая фракция изгнания ЛЖ, ниже 35%, сохранялась зависимость от мочегонных препаратов и инотропной поддержки. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, появилась одышка в покое, снижение темпа диуреза, тенденция к венозной гипертензии с подъемами ЦВД до 170–190 мм водн. столба. 26.04. 2006 года повторно выполнена ЭМБ. Острое клеточное отторжение 1 А–В (ISHLT-WF (1990). На основании иммунофлуорисцентных исследований подтверждена легкая степень гуморального отторжения по классификации НИИТиЮ.*

*Гемодинамика: ДПП – 14 мм рт. ст, ЛА – 43/25 ср. 31 мм рт. ст., ЛК – 27 мм рт. ст.*

*В 16.00 произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в полном объеме были неэффективны. В 16.38 констатирована биологическая смерть больного.*

Характерные изменения эхокардиографических показателей при гуморальном отторжении наиболее ярко выражены при его персистирующей форме и в отличие от острого гуморального криза выявлены у всех исследуемых больных. Динамика изменений основных эхокардиографических показателей при персистирующим гуморальном отторжении представлена в табл. 11.

Таблица 11

**Динамика эхокардиографических показателей пересаженного сердца при персистирующем гуморальном отторжении**

	КДРпж	МЖП	ЗСЛЖ	КДРлж	КСРлж	КДОлж	КСОлж	ФИлж
А-ов. 4.07.07	2,9	1,3	1,25	5,2	3,2	126	42	67
31.10.07	2,7	1,5	1,3	5,8	4,5	167	88	42
Г-ев 30.05.06	3,9	1,3	1,3	5,1	3,7	123	59	55
6.07.06	3,5	1,2	1,2	5,4	4,2	138	76	45
Ш-ов 24.03.06	3,0	1,5	1,4	4,1	2,8	76	30	61
5.04.06	–	–	–	5,4	4,6	143	96	31

Примечание. КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка, КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка, мм; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, мм; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка, мм; КДРпж – конечно-диастолический размер правого желудочка, см; ФИлж – фракция изгнания левого желудочка, %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое отторжение пересаженного сердца остается одним из факторов, лимитирующих выживаемость после ТС, несмотря на постоянный поиск новых лекарственных средств и совершенствование схем иммуносупрессивной терапии [2, 3, 5].

К сожалению, к настоящему времени так и не найдено оптимального способа неинвазивной диагностики и мониторинга ОО [6–9]. Выявить и оценить повреждение миокарда возможно лишь при выполнении ЭМБ.

Тем не менее, опираясь на знания о клинических проявлениях, сопровождающих течение ОО, и понимание сути патофизиологических механизмов, приводящих к определенным структурным изменениям миокарда, в подавляющем числе случаев можно распознать на ранних стадиях не только сам факт развития, но и определить тип ОО пересаженного сердца.

Увеличение толщины стенок левого желудочка сердца, увеличение массы миокарда, нормальная фракция изгнания при уменьшенном конечно-диастолическом размере и объеме левого желудочка, сопровождающиеся дилатацией правого желудочка сердца, выявляемые при ультразвуковом исследовании, являются характерными изменениями миокарда при остром клеточном отторжении и объясняются повреждением миоцитов с развитием агрессивной воспалительной клеточной полиморфной инфильтрации и наличием внутритканевого отека [5].

В свою очередь, острое гуморальное отторжение, неизбежно сопровождаемое активацией эндотелия, его пролиферацией, отеком, васкулитом с фиксацией иммуноглобулинов в стенках капилляров, приводит к нарушению питания миокарда, что проявляется нарушением его насосной функции [1]. В нашем исследовании у трех больных на фоне острого гуморального криза отторжения было выполнено коронароангиографическое исследование. Во всех случаях отмечено значительное замедление смыва контрастного вещества по коронарным артериям, подтверждающее нарушение проходимости микроциркуляторного русла. Для острого гуморального отторжения при ультразвуковом исследовании характерны увеличение конечно-диастолического размера и объема, снижение фракции изгнания левого желудочка, дилатация правого желудочка сердца.

Наиболее значимы результаты ультразвуковых исследований у пациентов с персистирующим острым отторжением трансплантата.

Показатели центральной гемодинамики при гуморальном кризе отторжения в целом не отличаются от таковых при остром клеточном отторжении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белецкая Л.В., Баранова Ф.С., Халимова З.А. и др.* Итоги исследования гуморальных иммунопатологических изменений в миокарде при аллотрансплантации сердца (1991–1994) // Трансплантология и искусственные органы. 1995. № 1. С. 20–24.
2. *Кормер А.Я.* Острое отторжение пересаженного сердца // Трансплантация сердца: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 211–222.
3. *Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Морозов Б.Н., Пестрецова Т.В., Шемакин С.Ю. и др.* Острое отторжение с нарушением насосной функции пересаженного сердца // Тезисы докладов. IV Всероссийский съезд трансплантологов. 9–10 ноября 2008. Москва. С. 21.
4. *Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Хубуттия М.Ш., Шемакин С.Ю., Честухин В.В.* Трансплантация сердца // Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 187–251.
5. *Шумаков В.И., Хубуттия М.Ш., Шевченко О.П.* Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005. С. 65–90.
6. *Belgi A., Başarici I. et al.* Noninvasive methods for the diagnosis of rejection after heart transplantation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003. № 3 (3). P. 245–251.
7. *Burgess M.I.* The role of echocardiography in evaluation of the cardiac transplant recipient // *Minerva Cardioangiolog.* 2003. Vol. 51 (6). P. 677–987.
8. *Mankad S., Murali S., Kormos R.L. et al.* Evaluation of the potential role of color-coded tissue Doppler echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients // *Am Heart J.* 1999. Vol. 138 (4Pt1). P. 721–730.
9. *Mondillo S., Maccherini M., Galderisi M.* Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008. Vol. 11. P. 2–6.
10. *Nunoda S.* Diagnosis of rejection after heart transplantation // *J. Kyobu Geka.* 2007. Vol. 60 (8 Suppl). P. 685–691.
11. *Sade L.E., Sezgin A., Uluçam M. et al.* Evaluation of the potential role of echocardiography in the detection of allograft rejection in heart transplant recipients // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38 (2). P. 636–638.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АУТОИММУННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

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

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

Одним из наиболее существенных аутоиммунных факторов риска развития васкулопатии трансплантата являются антитела к кардиолипину и гипергомоцистеинемия. В работе представлен ретроспективный анализ 39 реципиентов сердца с максимальным сроком наблюдения свыше 16 лет. Результаты проведенного исследования показали, что гипергомоцистеинемия и повышенный уровень АКЛ играют важное значение в развитии БКАПС. При этом относительные риски для развития БКАПС при наличии высоких уровней антител к кардиолипину и гомоцистеину выше, чем у традиционных неиммунных факторов риска.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, антитела к кардиолипину (АКЛ), гомоцистеин, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

## METABOLIC AND AUTOIMMUNE RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE (CAD) IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

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

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

One of the most essential autoimmunity risk factors for development of CAD are increasing level of anticardiolipin antibodies and homocystein. This report presents retrospective analyses of 39 heart transplant recipients with maximal follow up over 16 years. Our results showed that hyperhomocysteinemia and high levels of anticardiolipin antibodies play great value in development of CAD. Thus relative risks for development of CAD in presence both high levels of anticardiolipin antibodies and homocysteine are higher, than in traditional nonimmune risk factors.

*Keywords:* heart transplantation, anticardiolipin antibodies, homocysteine, heart transplant coronary artery disease

Наиболее грозным осложнением, существенно ограничивающим продолжительность и качество жизни пациентов с пересаженным сердцем, является болезнь коронарных артерий трансплантата (БКАПС) [1, 2]. В патогенезе БКАПС играют роль иммунные и неиммунные факторы, среди которых: возраст и пол донора и реципиента, артериальная гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет, эпизоды гуморального и клеточного отторжения, гистосовместимость, цитомегаловирусная инфекция, а также гипергомоцистеинемия

и повышенный уровень антител к кардиолипину [6–9]. Последним в настоящее время уделяется значительное внимание как возможным факторам риска повреждения коронарных артерий трансплантата [3, 5, 10–13].

Предопределяющим в отдаленном прогнозе для пациентов является характер поражения коронарных артерий, возможность проведения адекватной реваскуляризации миокарда [2, 4]. Клиническое значение определения биомаркеров состоит в возможности заблаговременного прогнозирования

*Статья поступила в редакцию 30.11.09 г.*

**Контакты:** Халилулин Тимур Абдулнаимович, врач отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца, доцент кафедры трансплантации и искусственных органов ММА им. И.М. Сеченова. **Тел.** 8-903-769-63-66

коронарной патологии, что во многом определяет качество и продолжительность жизни реципиента.

**Цель исследования:** выявить связь повышенных уровней антител к кардиолипину (АКЛ) и гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у реципиентов сердца на разных сроках после операции и в предоперационном периоде с развитием васкулопатии трансплантата, определить величину риска развития БКАПС для вышеперечисленных факторов в сравнении с наиболее значимыми классическими факторами риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 39 реципиентов сердца (37,93 ± 12,32 года, 5 женщин и 36 мужчин) в сроки до 16 лет после операции (всего 384 образца крови).

Показанием для выполнения трансплантации сердца являлась застойная сердечная недостаточность (у 34,78% в исходе ИБС, у 65,22% в исходе ДКМП). Все пациенты на дооперационном этапе получали стандартную терапию, направленную на лечение сердечной недостаточности (гликозидо-диуретическая). После ТС все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Реципиенты проходили регулярное обследование в клинике ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» 3 раза в первый год после операции, далее ежегодно. Измерение концентрации гомоцистеина и антител к кардиолипину осуществляли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Axis-Shield», Германия–Норвегия и «IgG-АКЛ», Лаборатория диагностических систем, Россия.

В исследование включались пациенты, не имеющие на момент обследования признаков воспаления или инфекции, подтвержденных клинически и лабораторными методами (СРБ выше 5 мг/л, подъем СОЭ, изменения в формуле крови, субфебрильная или фебрильная температура тела и др.). Исключались пациенты с морфологическими признаками острого клеточного и гуморального отторжения.

Диагноз БКАПС устанавливался по данным коронароангиографического исследования, проводимого ежегодно. Среди обследованных больных у 19 была выявлена БКАПС, у 20 БКАПС выявлено не было.

Анализ клинических данных производился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для проверки статистических гипотез были использованы критерий хи-квадрат Пирсона (Pearson chi-square), точный критерий Фишера (Fisher exact p), критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney). Анализировались относительные риски (RR) и отношения шансов (ODDS ratio) с 95% доверительным интервалом.

Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании установлено, что уровень ГЦ плазмы остается повышенным у абсолютного большинства реципиентов сердца в среднем около 1,5 года после операции и составляет  $22,24 \pm 10,52$  мкмоль/л. Такая тенденция сохраняется в обеих группах реципиентов, как с выявленной впоследствии БКАПС ( $20,08 \pm 10,1$  мкмоль/л), так и без таковой ( $22,98 \pm 10,70$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ , Манн–Уитни). Динамика изменений концентрации гомоцистеина в отдаленные сроки (свыше 1,5 года после ТС) ассоциирована с БКАПС. Повышенный уровень гомоцистеина имеет прогностическое значение в развитии БКАПС. В сроки от 1,5 до 16 лет после трансплантации гипергомоцистеинемия наблюдалась у 66,67% обследованных пациентов. Уровень ГЦ был достоверно выше у реципиентов с выявленной впоследствии БКАПС –  $29,04 \pm 25,69$  (n = 18), в то время как у реципиентов без БКАПС –  $18,45 \pm 16,24$  мкмоль/л (n = 16,  $p = 0,04$ , Манн–Уитни).

На рис. 1 представлены данные об уровне ГЦ плазмы крови у 18 пациентов с БКАПС и у 19 пациентов без таковой.

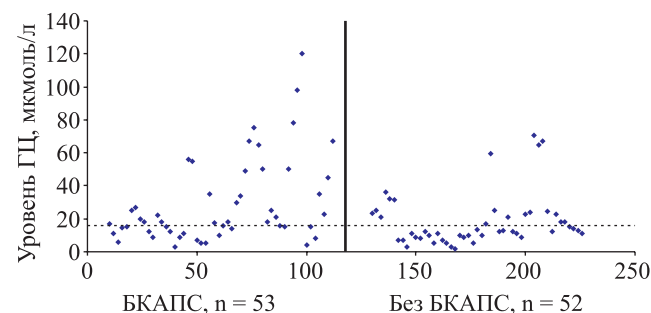


Рис. 1. Уровни гомоцистеина плазмы крови у реципиентов сердца с выявленной БКАПС и без таковой в сроки от 1,5 до 16 лет после операции, n – количество исследований, ---- – верхняя граница нормальных значений ГЦ

Наличие стабильно высоких уровней АКЛ имеет не менее важное прогностическое значение и тесно связано с высоким риском развития болезни коронарных артерий в отдаленном периоде после трансплантации. У 88,24% пациентов с выявленной БКАПС уровень АКЛ превышал верхнюю границу референтных значений (рис. 2). В группе реципиентов с выявленной БКАПС (n = 19) уровень АКЛ составил  $30,80 \pm 21,97$  МЕ/мл (среднее время до выявления поражения коронарных артерий  $52,06 \pm 46,32$  мес.) и был достоверно выше, чем в группе

пациентов без выявленных в течение всего периода наблюдения признаков БКАПС (n = 19, достоверность различий p = 0,0009 по Манну–Уитни).

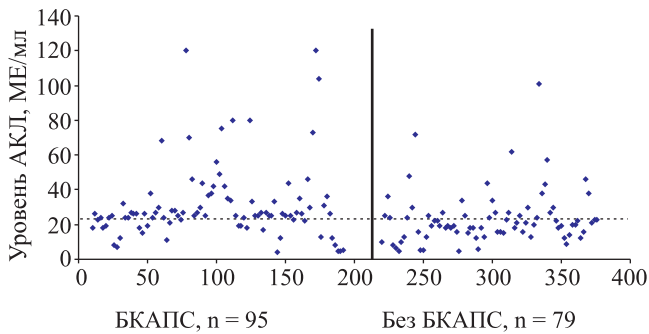


Рис. 2. Уровни АКЛ плазмы крови у реципиентов сердца с поражением коронарного русла и без такового в течение всего периода наблюдения (до 16 лет после ТС), n – количество исследований, ----- – верхняя граница нормальных значений

Следует отметить, что выявленные различия между реципиентами обеих групп (с выявленной БКАПС и без таковой) проявлялись как на ранних, так и на отдаленных сроках после ТС, что является неоспоримым диагностическим преимуществом, позволяющим использовать данный маркер как один из наиболее достоверных и точных для прогнозирования и диагностики БКАПС.

В качестве клинического примера представляем данные о пациенте К., 39 лет, с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 05.01.1999 года. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. На протяжении всего периода наблюдения уровни ГЦ оставались значительно повышенными (рис. 3), при этом отсутствовали клинико-лабораторные признаки воспаления (уровень СРБ во всех пробах не превышал 5 мг/л), не было признаков клеточного и гуморального отторжения.

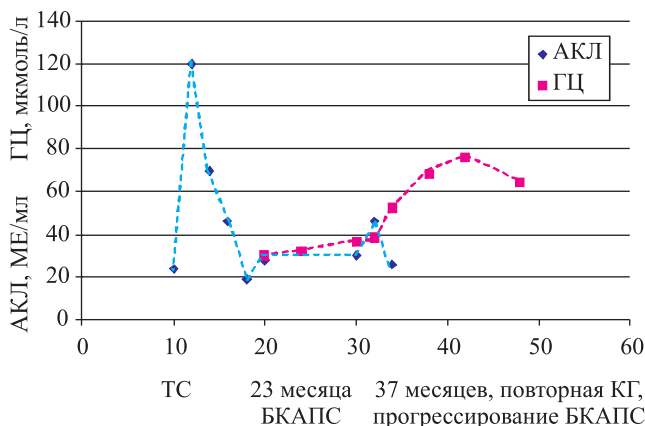


Рис. 3. Динамика изменений уровней АКЛ и ГЦ в послеоперационном периоде у пациента К., 39 лет

Кроме того, как видно из представленного графика, уровень АКЛ плазмы крови также превышал

нормальные показатели. Через 23 месяца после ТС при выполнении контрольного коронарографического исследования было выявлено поражение КА пересаженного сердца. Через 14 месяцев после этого (37 месяцев после ТС), при повторной КГ, выявлено прогрессирование БКАПС, что указывает на выраженную активность процесса на фоне стабильно высоких уровней ГЦ и антител к кардиолипину.

Другой случай. Пациент Т., 23 лет, с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 02.02.2000 г. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. При обследовании до ТС у пациента отмечались существенно повышенные уровни АКЛ (33 и 53 МЕ/мл). После операции они также оставались высокими (26, 25, 44, 25, 23, 27, 35, 26 МЕ/мл) и ни разу не опускались ниже верхней границы референтных значений (средний уровень  $28,88 \pm 7,08$  МЕ/мл). В момент оценки уровней представленных значений АКЛ у пациента отсутствовали признаки острого клеточного и гуморального отторжения, а уровень СРБ не превышал 5 мг/л. Через 12 месяцев при контрольном коронарографическом исследовании выявлено поражение коронарных артерий, потребовавшее впоследствии выполнения неоднократных ангиопластик (АПЛ) со стентированием.

В обоих примерах васкулопатия трансплантированного сердца была выявлена в ранние сроки – менее двух лет и спустя один год после трансплантации у пациентов с гипергомоцистеинемией и высокими уровнями аутоантител к кардиолипину.

Оценка относительного риска развития БКАПС позволила получить пограничные значения, при превышении которых существенно возрастают риски и шансы развития данной патологии. У пациентов с уровнем АКЛ свыше 25 риск развития БКАПС наиболее высок и в 2,2 раза выше, чем у пациентов с меньшими показателями (RR 2,2 (95% ДИ 1,12; 4,4), ODDS ratio 5,14 (95% ДИ 1,3; 20,35), p = 0,01 по Фишеру).

Для сравнительной оценки клинической значимости исследуемых маркеров представлена оценка влияния на развитие БКАПС ряда общепризнанных факторов, преимущественно неиммунной природы (рис. 4).

Исходное заболевание, явившееся показанием к ТС, возраст реципиента, артериальная гипертензия, а также женский пол донора не оказывали достоверного влияния (p > 0,05). Среди анализируемых факторов наиболее существенными в патогенезе развития БКАПС оказались возраст донора, превышающий 35 лет, женский пол реципиента и уровни АКЛ и ГЦ плазмы.

Следует отметить, что наибольшим риском, превосходящим все остальные показатели, обладают пациенты с высокими уровнями АКЛ и ГЦ. При этом уровень АКЛ в плазме крови следует признать

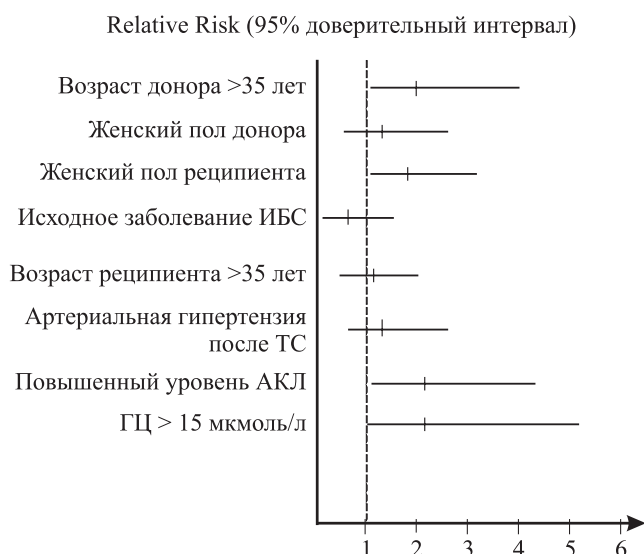


Рис. 4. Относительный риск развития БКАПС у реципиентов сердца

одним из наиболее четких маркеров, ассоциирующихся с ранним сроком наблюдения за реципиентами с выявлением впоследствии БКАПС. В связи с чем его прогностическая значимость на этапе дооперационного обследования и в ранний послеоперационный период представляется существенно выше, ценность наблюдения за уровнем гомоцистеина неоспорима в отдаленные сроки после ТС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные уровни АКЛ и наличие гипергомоцистеинемии у пациентов в посттрансплантационном периоде являются неблагоприятными прогностическими признаками, указывающими на высокие риски развития БКАПС. Полученные данные позволяют рассматривать гипергомоцистеинемия и стабильно высокие уровни АКЛ как специфические индикаторы, прогнозирующие развитие стенотического поражения коронарного русла. При этом наиболее четким предиктором БКАПС выступает уровень АКЛ, который связан с высоким риском поражения коронарных артерий в ранние сроки после ТС, что является определяющим в тактике ведения реципиентов и возможности ранней диагностики заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаревич В.М. Влияние посттрансплантационных факторов на длительность выживания реципиентов после трансплантации сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2009. № 2. С. 6–16.

2. Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., Голубицкий В.В. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца // Трансплантация сердца / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С. 222–235.
3. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Шумаков Д.В. Повышение уровней антител к кардиолипину у инфицированных вирусами реципиентов сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2008. № 4. С. 5–10.
4. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Сочетание гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с антифосфолипидным синдромом увеличивает риск повреждения сосудов пересаженного сердца // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 52.
5. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. и др. Клиническое значение антифосфолипидных антител у больных с пересаженным сердцем // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. 2003. С. 51.
6. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. Васкулопатия трансплантационного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции // Вестник РАМН. 2006. № 11. С. 8–14.
7. Ambrosi P., Garcon D., Riberi A. et al. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. *Atherosclerosis*. 1998. Vol. 138. P. 347–350.
8. Aziz T., Burgess M., Rahman A.N., Campbell C.S., Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years // *J. Heart Lung Transplant*. 2001. Vol. 20. № 5. P. 525–533.
9. Bacal F., Veiga V.C., Fiorelli A.I., Bellotti G. et al. Analysis of the risk factors for allograft vasculopathy in asymptomatic patients after cardiac transplantation // *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. 2000, Nov. Vol. 75. № 5. P. 421–428.
10. Caforio A.L., Tona F., Fortina A.B., Angelini A., Piaserico S., Gambino A., Feltrin G., Ramondo A., Valente M., Iliceto S., Thiene G., Gerosa G. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression // *Am J. Transplant*. 2004. Vol. 4. № 6. P. 962–970.
11. Drinkwater D.C., Laks H., Blitz A. et al. Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts // *J. Heart Lung Transplant*. 1996. Vol. 15. P. 684–691.
12. Haviv Y.S. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury: possible mechanisms // *J. Postgrad Med*. 2000. Vol. 76. P. 625–628.
13. Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Chervyakova N.V. Plasma levels of homocysteine in patients after heart transplantation. *Euromedlab*, Barselona, Spain. 2003. S. 345.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА (ПАТ) В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Траилин А.В.<sup>2</sup>, Никоненко Т.Н.<sup>2</sup>, Никоненко А.С.<sup>1, 2</sup>, Остапенко Т.И.<sup>1</sup>, Поляков Н.Н.<sup>1, 2</sup>, Павлов П.В.<sup>3</sup>, Покрова О.Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Запорожский межрегиональный центр трансплантации

<sup>2</sup> Запорожская медицинская академия последипломного образования

<sup>3</sup> Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

Проведен ретроспективный анализ влияния гистологических изменений в донорской почке на функцию ПАТ в течение первого года у 75 реципиентов трупной почки. В гистологических срезах «0»-биопсий методом полуколичественной оценки характеризовали состояние клубочков, канальцев, сосудов и стромы. Оценивали уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации в 3, 6 и 12 месяцев. Функция ПАТ в первый год его жизни программируется морфологическими изменениями во всех компартментах донорской почки. Влияние этих изменений времязависимо: эффект ишемического повреждения проявляется в 3 месяца, но нивелируется после 6 месяцев; эффект артериологиалиноза и артериосклероза начинает проявляться с 6 месяцев; изменения в клубочках оказывают влияние на функцию ПАТ в 3 месяца и в 1 год; интерстициальный фиброз коркового и мозгового вещества негативно влияет на функцию ПАТ на протяжении всего первого года. Считаем целесообразным гистологическое исследование «0»-биопсий для прогнозирования последующей функции ПАТ.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, «0»-биопсии, морфологическая диагностика, функция и выживание аллотрансплантата

## MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF KIDNEY ALLOGRAFT (KAG) FUNCTION DURING FIRST POSTTRANSPLANT YEAR

Trailin A.V.<sup>1</sup>, Nikonenko T.N.<sup>1</sup>, Nikonenko A.S.<sup>1, 2</sup>, Ostapenko T.I.<sup>2</sup>, Polyakov N.N.<sup>1, 2</sup>, Pavlov P.V.<sup>3</sup>, Pokrova O.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhya interregional transplantation centre

<sup>2</sup> Zaporizhzhya medical academy of postgraduate education

<sup>3</sup> Dnypropetrovsk Mechnikov regional clinical hospital

The retrospective analysis of the influence of histological changes in donor kidneys on the KAG function during first year was conducted in 75 recipients of a cadaveric kidney. The state of tubuli, glomeruli, interstitium, vessels was assessed semiquantitatively in the material of «0»-biopsies. The endpoints were serum creatinine and glomerular filtration rate at 3, 6 and 12 months. KAG function in the first year is programmed by histological changes in all compartments of donor kidney. Influence of histological changes is time-dependent: the effect of ischemic damage shows up quickly, but disappeared after 6 months; the effect of arteriolo-hyalinosis and arteriosclerosis begins to show up later – since 6 months; changes in glomeruli have influence on a KAG function in 3 months and 1 year; interstitial fibrosis in cortex and medulla negatively influences KAG function on the extent of all first year. Our data argue for the necessity of «0»-biopsies examination for the prediction of KAG subsequent function.

*Key words:* kidney transplantation, «0»-biopsies, morphological diagnostics, allograft function and survival

Статья поступила в редакцию 15.10.09 г.

**Контакты:** Траилин Андрей Вячеславович, доцент, к. м. н., Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье, Украина. Тел.: +38-061-279-17-19, +38-050-940-92-76, e-mail: andrei\_trailin@ukr.net

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отдаленные результаты трансплантации почки остаются неудовлетворительными [9]. Риск развития хронической дисфункции ПАТ определяется сочетанным воздействием повреждающих факторов иммунной и неиммунной природы на всех стадиях его жизни [13].

Среди неиммунных факторов одним из наиболее значимых является состояние пересаживаемого органа. Первую информацию о пригодности почки для пересадки дают результаты клинико-лабораторных исследований. Вместе с тем, как показывает практика, функция ПАТ не всегда коррелирует с его морфологией. Во многих центрах оценка пригодности почки для трансплантации осуществляется визуально при ее макроскопическом обследовании [14]. Однако наиболее ценным методом оценки является гистологическое исследование биоптата донорской почки [5, 8, 12].

Данное исследование проведено с целью выявления морфологических предикторов нарушения функции ПАТ в течение первого года после трансплантации, поскольку функция ПАТ в этот период и ее индикаторы – сывороточный креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [3] – являются важными параметрами, влияющими на долговременное выживание.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили 75 трансплантаций почки от трупных доноров (10 из них – NHBD, остальные – доноры с бьющимся сердцем и диагностированной смертью мозга).

При всех пересадках выполнялись 2 протокольные биопсии: на дотрансплантационном этапе (по окончании периода холодовой ишемии) и интра-трансплантационном (через 30 минут после восстановления кровотока в почке).

Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК, трихромом по Массону. При обнаружении патологии клубочков срезы дополнительно окрашивали периодической кислотой-метенамином серебра для оценки состояния базальных мембран клубочковых капилляров.

Состояние канальцев характеризовали по следующим параметрам: распространенность (0–4) ишемического повреждения (ИП) канальцевого эпителия до и после реперфузии, степень атрофии канальцев (АК, 0–4) в зависимости от процента пораженной паренхимы [1]. Состояние стромы оценивалось по площади фиброза интерстиция в срезе (0–4) отдельно для коркового (ИФ) и мозгового вещества почек (ИФм). В клубочках оценивали: наличие утолщения базальных мембран (БМ, 0–4),

увеличение мезангиального матрикса (ММ, 0–4), клеточность (0/1), процент полностью склерозированных клубочков (ПСК, 0–100), процент клубочков с полным и сегментарным склерозом (ПССК, 0–100) [1]. При оценке клеточности за «0» принимали нормальное количество клеток в клубочках (80–120), за «1» – гиперклеточность. Степень сужения просвета артерий за счет артериосклероза (АС) оценивалась в наиболее пораженных из них по шкале (0–4) [1]. Степень артериологиалиноза (АГ) также оценивали в баллах в зависимости от степени сужения и количества пораженных артериол (0–4).

Ретроспективно были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты реципиентов для оценки уровня креатинина в крови. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Кокрофта–Гаульта. Оценивали цензурированную смертью с функционирующим ПАТ потерю графтов в течение 3-летнего периода наблюдений.

Выживание ПАТ оценивалось по методу Каплана–Мейера [6]. Для оценки влияния отдельных гистологических изменений на выживаемость ПАТ применяли лог-рэнк-тест. Влияние гистологических изменений в донорской почке на функцию ПАТ оценивалось методом множественной регрессии. Для попарного сравнения групп использовались Mann–Whitney U-тест. Результаты выражали в виде медианы и межквартильного размаха. Все виды анализа выполнялись с использованием программы Статистика 7,0 (StatSoft Inc., USA). Отличия между группами и предсказательная ценность критерия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Актурная годовичная выживаемость ПАТ составила 100%, 2-летняя – 95%, 3-летняя – 93%, что соответствует мировым стандартам [9].

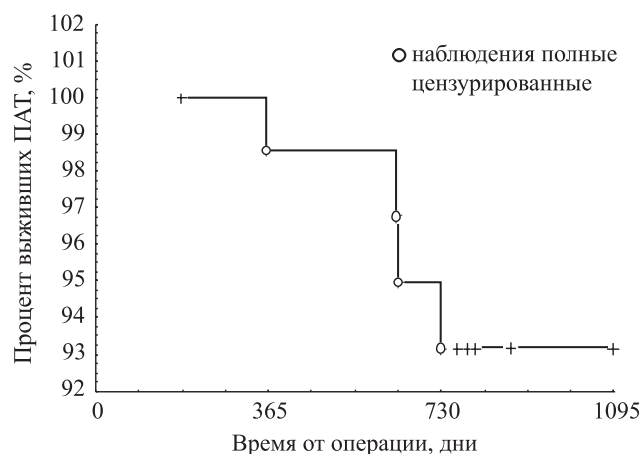


Рис. 1. Актурная выживаемость ПАТ, рассчитанная по методу Каплана–Мейера



Не было установлено достоверного влияния ни одного из морфологических параметров на актуарную выживаемость ПАТ.

Применение метода множественной регрессии позволило установить морфологические предикторы концентрации креатинина (табл. 1) и СКФ (табл. 2) в 3, 6 и 12 месяцев. Концентрация креатинина в 3 месяца достоверно (и в наибольшей степени – Beta = 0,40) зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, а также от степени утолщения БМ клубочков и процента ПСК. Концентрация креатинина в 6 месяцев достоверно зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, степени артериосклероза и артериологиалиноза, причем последний оказывал наибольшее влияние (Beta = 0,38). Концентрация креатинина в 1 год достоверно зависела от степени артериосклероза в ПАТ на момент пересадки.

Средняя СКФ в 6 месяцев у наших пациентов составила  $65 \pm 21$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

СКФ в 3 месяца достоверно и негативно зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, степени ИФ коры и процента ПССК, причем изменения в клубочках оказывали наименьшее влияние. СКФ в 6 месяцев достоверно и негативно зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, степени ИФ коры и артериологиалиноза, причем последний оказывал наибольшее влияние (Beta = -0,36). СКФ в 1 год достоверно и негативно зависела от степени ИФ мозгового вещества и %ПСК на момент пересадки. В этом сроке эффект доли склерозированных клубочков превалировал (табл. 2).

Далее все гистологические изменения в ПАТ на момент пересадки были классифицированы как легкие (0, 1, 2-я степень, <10 – 1-я группа) и выра-

Таблица 1

**Влияние морфологических изменений в донорских почках на концентрацию сывороточного креатинина (приведены только достоверные данные)**

Оцениваемые параметры	3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
ИП после реперфузии	0,40	0,006	0,33	0,007		
БМ	0,33	0,006				
% ПСК	0,24	0,05				
АС			0,25	0,05	0,29	0,03
АГ			0,38	0,003		

Таблица 2

**Влияние морфологических изменений в донорских почках на СКФ**

Оцениваемые параметры	3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
ИП после реперфузии	-0,45	0,002	-0,31	0,02		
ИФ	-0,49	0,004	-0,30	0,04		
ИФ <sub>м</sub>					-0,29	0,04
% ПСК					-0,46	0,01
% ПССК	-0,32	0,017				
АГ			-0,36	0,01		

Примечание. Beta – стандартизованный коэффициент регрессии

Таблица 3

**Уровни сывороточного креатинина в 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации у пациентов с легкими (1-я группа) и выраженными (2-я группа) гистологическими изменениями в донорских почках**

Оцениваемые параметры	3 мес.		6 мес.		12 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ИП до	118 (104–154)	128 (107–160)	130 (105–152)	131 (103–170)	139 (119–173)	120 (102–140)
ИП после	107 (95–121)	128 (106–160)	112 (92–157)	132 (106–163)	130 (106–148)	125 (104–149)
ИФ	119 (104–160)	138 (111–158)	128 (100–155)	140 (128–170)	122 (103–141)	142 (112–168)
ИФ <sub>м</sub>	116 (103–157)	135 (109–159)	128 (99–158)	133 (120–168)	120 (96–146)	136 (111–159)
АК	117 (104–160)	135 (109–159)	128 (99–165)	133 (115–152)	120 (102–176)	134 (112–145)
БМ	113 (101–139)	150 (114–175)	126 (93–151)	147 (128–176)	126 (104–141)	135 (104–177)
ММ	114 (104–144)	154 (117–165)	130 (100–159)	133 (123–170)	123 (102–141)	136 (107–168)
Клеточность	115 (95–160)	128 (109–156)	119 (93–150)	137 (113–168)	125 (99–177)	123 (105–149)
% ПСК	117 (104–156)	128 (102–160)	128 (103–152)	145 (115–172)	120 (101–144)	136 (119–206)
АС	117 (104–154)	142 (109–176)	128 (101–158)	151 (135–176)	124 (104–145)	191 (106–282)
АГ	117 (104–156)	136 (109–159)	128 (101–150)	168 (145–189)	120 (102–141)	168 (123–269)

Таблица 4

**СКФ в 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации у пациентов с легкими (1-я группа) и выраженными (2-я группа) гистологическими изменениями в донорских почках**

Оцениваемые параметры	3 мес.		6 мес.		12 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ИП до	65 (53–77)	59 (44–72)	61 (50–75)	58 (44–74)	60 (42–73)	65 (47–75)
ИП после	63 (59–76)	60 (46–74)	62 (49–85)	61 (46–75)	61 (48–70)	63 (45–74)
ИФ	63 (49–76)	52 (43–70)	62 (50–75)	46 (37–66)	65 (47–76)	50 (38–67)
ИФм	63 (49–76)	57 (45–74)	64 (51–75)	57 (45–74)	65 (45–76)	60 (43–68)
АК	63 (48–74)	59 (42–46)	60 (50–76)	61 (45–74)	64 (45–76)	59 (47–70)
БМ	66 (49–77)	53 (44–67)	66 (51–76)	52 (38–67)	63 (48–76)	62 (42–73)
ММ	63 (48–76)	51 (45–73)	61 (50–74)	56 (37–77)	61 (47–75)	67 (40–73)
Клеточность	71 (48–79)	60 (46–71)	68 (56–80)	55 (42–69)	61 (44–76)	64 (45–73)
% ПСК	63 (48–77)	59 (42–72)	62 (50–78)	57 (37–66)	64 (48–76)	52 (33–68)
АС	63 (48–76)	47 (42–63)	62 (50–75)	45 (31–51)	64 (46–75)	32 (25–64)
АГ	63 (49–76)	47 (43–63)	66 (52–77)	43 (31–46)	64 (49–76)	38 (31–54)

женные (3–4-я степень, % ПСК  $\geq 10$  – 2-я группа), и показатели функции ПАТ сравнены в 2 группах.

Выраженная степень утолщения БМ закономерно приводила к достоверно более высоким показателям креатинина ( $p < 0,05$ ) крови (и соответственно, более низким показателям СКФ –  $p < 0,05$ ) в 3 и 6 месяцев (табл. 3, 4), а выраженная степень увеличения ММ влияла только на показатель креатинина крови в 3 месяца ( $p < 0,05$ ).

Гиперклеточность клубочков была связана со снижением СКФ в 6 месяцев (табл. 4,  $p < 0,05$ ).

В случае если ГС в имплантационных биопсиях превышал 10%, то концентрация креатинина в 1 год была достоверно ( $p < 0,05$ ) повышена (а СКФ снижена –  $p < 0,05$ ) по сравнению с ГС менее 10% (табл. 3, 4).

Выраженная степень ИФ приводила к более низким показателям СКФ в 1 год ( $p < 0,05$ , табл. 4).

Выраженная степень артериосклероза провоцировала достоверно более высокие показатели креатинина сыворотки (и низкую СКФ) на всех этапах наблюдения ( $p < 0,05$ , табл. 3, 4). Выраженная степень артериологиалиноза вела к снижению СКФ на всех этапах наблюдения, хотя креатинин был повышен только в 6 и 12 месяцев ( $p < 0,05$ , табл. 3, 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования было выявление морфологических предикторов нарушения функции ПАТ в течение первого года после трансплантации, которая, в свою очередь, является важной составляющей для прогнозирования срока жизни пересаженного органа [3]. Так, известно, что первые месяцы послеоперационного периода во многом опреде-

ляют судьбу пересаженной почки [3]. Клинически первыми признаками хронической недостаточности ПАТ являются повышение креатинина в сыворотке крови, снижение СКФ и остро развивающаяся протеинурия [3]. Хотя за период с 1991-го по 2000 год в мире отмечалось улучшение функции ПАТ трупного происхождения (СКФ в 6 месяцев возросла от 49,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 54,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [7], четкая связь концентрации сывороточного креатинина в 6 месяцев и выживания ПАТ в сроки 1 год и 5 лет сохраняется [3].

Нами показано, что преобладающая патология донорской почки, которая усугубляется ее ишемическим повреждением на перитрансплантационном этапе, негативно отражается на функции ПАТ. Проведенный анализ позволил выявить морфологические предикторы состояния функции ПАТ в 3, 6 и 12 месяцев. Эффект ИП проявляется быстро – в 3 месяца – и является наиболее сильным в этом сроке, но нивелируется после 6 месяцев (по-видимому, уступая место влиянию ИФ в зонах необратимо поврежденных канальцев). Напротив, эффект артериологиалиноза и артериосклероза начинает проявляться позже – начиная с 6 месяцев.

Изменения в клубочках начинают оказывать влияние на функцию ПАТ уже в 3 месяца, а затем, по-видимому, компенсируются за счет гиперфилтрации в неповрежденных клубочках к 6 месяцам. К 1 году их эффект усиливается и вновь приобретает достоверное влияние на функцию ПАТ (видимо, вследствие прогрессирования патологии). Согласно данным Muramatsu M. и соавт. [10], гломерулосклероз в «0»-биопсиях значительно усугубляет последующие морфологические изменения в ПАТ и краткосрочный прогноз (но не долговременный).

Интерстициальный фиброз коркового и мозгового вещества негативно влияет на функцию ПАТ на протяжении всего первого года.

Степени утолщения БМ и увеличения ММ, характеризующие состояние фильтрационного барьера, были достоверно связаны с функцией ПАТ (табл. 3, 4).

Гиперклеточность клубочков ассоциировалась со снижением СКФ в 6 месяцев. Гиперклеточность может свидетельствовать о воспалительной природе поражения и формироваться за счет пролиферации мезангиальных, эпителиальных, эндотелиальных клеток. В то же время определенный вклад в формирование показателя клеточности клубочков вносят инфильтрирующие его лейкоциты. Поэтому трансплантаты, клубочки которых в большей степени инфильтрированы лейкоцитами, подвержены более высокому риску развития ОРО в ранний послеоперационный период.

Склерозирование более 10% клубочков в имплантационных биопсиях негативно отражалось на функции ПАТ в 1 год. По данным литературы, степень гломерулосклероза в донорских почках является независимым предиктором СКФ в 3 месяца [5, 8].

Изменения сосудов оказывали достоверное негативное влияние на функцию ПАТ: поражения артерий и артериол донорской почки провоцировали снижение СКФ на всех этапах наблюдения.

В литературе имеются данные о связи васкулопатии донорских почек и снижения выживаемости ПАТ [4]. Так, например, в работе [2] показано, что более 50% «0»-биопсий характеризуются наличием фиброэластоэзии интимы артерий или артериологлиноза, а в 18% биопсий степень сужения артерий достигает 25–50% и увеличивается с возрастом донора.

В случае такого значительного сужения у реципиентов отмечаются повышенные показатели креатинина сыворотки в 3 и 6 месяцев или потеря ПАТ в срок 1 год [8, 12].

Таким образом, нами показано, что предшествующая патология донорских почек (васкулопатия, гломерулопатия, ИФ) ведет к раннему нарушению функции ПАТ. Вместе с тем даже выраженные гистологические изменения достоверно не влияют на актуарную выживаемость ПАТ в течение 3-летнего периода наблюдений.

Анализ полученных результатов показал зависимость исходного состояния донорской почки и функции ПАТ в течение первого года, что согласуется с данными других исследователей [5, 8, 12]. С целью прогнозирования нарушения функции ПАТ мы считаем целесообразным выполнять исследование «0»-биопсий для оценки состояния органа и определения риска нарушения функции ПАТ.

Обеспечить оптимальную функцию ПАТ в течение первого года можно путем сокращения времени холодовой ишемии, подбора оптимальной пары донор–реципиент, применением противоишемической и антирадикальной защиты во время операции, отказом от нефротоксических агентов и применением других терапевтических подходов, которым посвящен ряд обзоров [4, 11].

## ВЫВОДЫ

1. Функция ПАТ в первый год его жизни программируется морфологическими изменениями во всех компартментах донорской почки – клубочках, канальцах, сосудах и строме.
2. Влияние морфологических изменений времязависимо: эффект ишемического повреждения наиболее сильно проявляется в срок 3 месяца, но нивелируется после 6 месяцев; эффект артериологлиноза и артериосклероза начинает проявляться позже – начиная с 6 месяцев; изменения в клубочках оказывают влияние на функцию ПАТ в 3 месяца и в 1 год; интерстициальный фиброз коркового и мозгового вещества негативно влияет на функцию ПАТ на протяжении всего первого года.
3. Считаю целесообразным гистологическое исследование «0»-биопсий для прогнозирования последующей функции ПАТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Траштин А.В., Никоненко Т.Н., Никоненко А.С. и др. Влияние состояния донорской почки на начальную функцию почечного аллотрансплантата // Украинский журнал нефрологии и диализа. 2009. Т. 21. № 1. С. 7–11
2. Bosmans J.L., Woestenburg A., Ysebaert D.K. et al. Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts // *Transplant.* 2000. V. 69. № 11. P. 2388–2394.
3. First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. i3–i6.
4. Halloran P.F., Hunsicker L. Delayed Graft Function: State of the Art // *Am. J. Transplantation.* 2001. Vol. 1. P. 115–120.
5. Ibern M., González-Segura C., Moreso F. et al. Donor Structural and Functional Parameters Are Independent Predictors of Renal Function at 3 Months // *Transplant. Proc.* 2007. P. 2095–2098.
6. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // *J. Am. Stat. Assoc.* 1958. Vol. 53. P. 457–481.
7. Keith D.S., deMattos A., Golconda M. et al. Factors Associated with Improvement in Deceased Donor Renal Allograft Function in the 1990s // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1512–1521.

8. *Lopes J.A., Moreso F., Riera L. et al.* Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: Comparison of Banff criteria to a morphometric approach // *Kidney International*. 2005. Vol. 67. P. 1595–1600.
9. *McDonald S., Excell L.* ANZDATA Registry Report 2004. Adelaide: 2004. 250 p.
10. *Muramatsu M., Miyagi M., Ishikawa Y. et al.* Baseline glomerular sclerosis influences morphological changes, but not level of serum creatinine // *Transplant Proc.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 709–711.
11. *Perico N., Cattaneo D., Sayegh M.H. et al.* Delayed graft function in kidney transplantation // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 1814–1827.
12. *Pokorná E., Vítko S., Chadimova M. et al.* Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 705–710.
13. *Ponticelli C.* Renal transplantation 2004: where do we stand today? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 12. P. 2937–2947.
14. *Remuzzi G., Grinyo J., Rugenenti P. et al.* A Early Experience with Dual Kidney Transplantation in Adults using Expanded Donor Criteria // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 2591–2598.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Михайличенко Т.Г.<sup>1</sup>, Герасимова О.А.<sup>2</sup>, Жеребцов Ф.К.<sup>2</sup>, Райхельсон К.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра гастроэнтерологии и диетологии МАПО, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

В пилотной статье изучен психологический статус больных с циррозом печени вирусной этиологии в различные сроки после трансплантации печени. На основании использованных психологических методик у 10 больных, средний возраст которых составил  $42 \pm 7$  лет, средний срок после ОТП от  $11,0 \pm 6,5$  мес., выявлены повышенный уровень тревожности, нарушение социальных контактов, мнестические расстройства, особенно снижение памяти. В дальнейшем планируется изучить взаимосвязи и зависимости различных психологических аспектов личности, особенностей заболевания и лечения.

*Ключевые слова:* цирроз печени вирусной этиологии, трансплантация печени, оценка психического статуса, невротические расстройства, тревожность, расстройства сна, нарушение социальных контактов, мнестические расстройства

## PSYCHOLOGICAL DATA RESULTS OF THE PATIENTS WITH VIRAL CIRRHOSIS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Mikhaylitchenko T.G.<sup>1</sup>, Gerasimova O.A.<sup>2</sup>, Zherebtsov F.K.<sup>2</sup>, Raykhelson K.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of gastroenterology and dietary, Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Surgical technologies, Saint Petersburg

In pilot article the psychological status of patients with viral cirrhosis in various terms after liver transplantation is studied. On the basis of the used psychological techniques at 10 patients which middle age  $42 \pm 7$  years, average term after transplantation  $11,0 \pm 6,5$  months. Authors revealed the raised level of uneasiness, infringement of social contacts, especially memory decrease. Further it is planned to study interrelations and dependences of various psychological aspects of the person, features of disease and treatment.

*Key words:* liver transplantation, mental status, neurotic frustration, uneasiness, dream frustration, infringement of social contacts

Изменения психического статуса пациентов при соматических и инфекционных болезнях всегда были объектом тщательного изучения как врачей, так и медицинских психологов. На протяжении многих лет при изучении больных вирусным гепатитом (ВГ) исследователи наблюдали разнообразные психические нарушения. В клинике, как правило, оценивают клинические и биохимические показатели функции печени. По некоторым литературным данным [1], нервно-психические расстройства, в основе которых лежит энцефалопатия, определяют тяжесть течения ВГ. На сегодняшний

день достаточно детально изучены клиничко-лабораторные показатели на различных стадиях заболевания у пациентов ВГ. Исследования в психической сфере у данных больных в основном рассматривались в психопатологическом разрезе, а сведений о комплексных клиничко-психологических исследований больных ВГ после трансплантации печени в литературе нами не обнаружено. В основном исследования больных ВГ после трансплантации печени [4–6] имеют медико-социальный уклон. Эти исследования направлены на изучение качества жизни пациентов и нахождение путей для быст-

Статья поступила в редакцию 26.10.09 г.

**Контакты:** Жеребцов Федор Константинович, к. м. н., зав. отделением лечебно-диагностической работы.

**E-mail:** radiology-spb@mail.ru

рейшего восстановления и возвращения больного к привычному социальному функционированию. Без сомнения, это одно из важнейших направлений, конечной целью которого является социальная реабилитация больных, в том числе имеющая под собой несомненный экономический подтекст. Другая часть исследований [7–9] направлена на определение психического статуса больных ВГ после трансплантации печени, диагностику психической патологии и ее влияния на качество жизни пациентов. В ряде исследований проводится анализ связи тяжести депрессивных расстройств с уровнем тревоги [4, 10–12] и качеством жизни. К сожалению, все эти исследования носят фрагментарный характер. Начавшиеся исследования в РНЦРХТ и на кафедре гастроэнтерологии и диетологии СПб МАПО имеют своей целью комплексное клинико-психолого-социальное изучение многогранной структуры личности больного, ее участие в восстановительном процессе. Актуальность работы обусловлена необходимостью адекватной оценки психического статуса больных с циррозом печени, которым планируется или выполнена трансплантация печени. Цирроз печени характеризуется разнообразием специфических симптомов, они зависят от этиологии, стадии заболевания и активности процесса. До 60% больных имеют яркую клиническую картину, у 20% больных цирроз протекает латентно под маской другого гастроэнтерологического заболевания, у 20% цирроз печени обнаруживается на аутопсии. Ортоотопическая трансплантация печени (ОТП) является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени (цирроз печени – ЦП). За годы, прошедшие с момента внедрения трансплантации печени в клиническую практику, в мире произведено уже около 100 000 трансплантаций печени. При этом 5-летняя выживаемость пациентов в общем составляет более 75% (при ЦП невирусной этиологии – более 80%, при опухолевом поражении – 30–40%); 40% пациентов живут 20 лет и более. При хроническом гепатите С результаты трансплантации не хуже, чем при циррозе печени невирусного генеза, несмотря на то что гепатит С очень часто рецидивирует. При хроническом гепатите В выживаемость реципиентов на 10–20% ниже, чем при невирусных болезнях. Данных о более длительных сроках выживания в настоящее время пока нет, так как первая трансплантация печени была выполнена только в 1963 г. В России первая трансплантация печени была произведена профессором А.К. Ерамишанцевым в 1990 г. Несмотря на некоторый рост числа операций в последние годы, ОТП остается достаточно редким вмешательством. В листах ожидания трансплантационных центров пациенты с ЦП вирусной этио-

логии составляют около 25% от всех пациентов и занимают особое место, так как трансплантация печени, являясь единственным радикальным методом лечения ЦП, не является методом лечения вирусной инфекции, имеющей в организме внепеченочные резервуары. Наличие цирроза печени у пациентов с ВГ является отягчающим обстоятельством в процессе принятия болезни больным. Сам факт наличия ВГ является фрустрирующим фактором, влияющим на все сферы жизнедеятельности больного, и ярко проявляется в психической сфере. При проведении психологической диагностики следует учитывать наличие энцефалопатии у данной группы больных. Сложность психологических тестов для выявления энцефалопатии заключается в недостаточности применения только психологических диагностических методов исследования, которые могут показать лишь поверхностный уровень нарушений в психической сфере.

Целью работы на начальном этапе явилось изучение влияния на ведущее заболевание неврозоподобной симптоматики в сочетании с тревогой и реакцией пациентов на болезнь, наличие нарушений в сфере внимания, мышления, памяти.

**Задачи исследования:**

- 1) определить уровень выраженности неврозоподобной симптоматики у больных ВГ после трансплантации печени;
- 2) определить уровень личностной тревожности и ситуативной тревоги;
- 3) выявить преобладающие типы реагирования на болезнь в исследуемой группе;
- 4) определить уровень познавательных, мнестических, мыслительных функций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Для диагностики неврозоподобной симптоматики у больных с ЦП был использован «Опросник невротических расстройств – симптоматический» (ОНР-СИ).
2. Для диагностики типов отношения к болезни была использована методика «ТОБОЛ», позволяющая диагностировать преобладающие типы отношения к болезни и выявлять степень их выраженности в связи с оценкой адаптивных или дезадаптивных тенденций в связи с заболеванием, при этом учитываются когнитивные, эмоциональные и поведенческие компоненты отношения к болезни (ВКБ) [2].
3. Для подробного изучения особенностей тревожных переживаний была использована методика «Интегративный тест тревожности (ИТТ)» [3].
4. Для выявления энцефалопатии и ее влияния на психические характеристики памяти, внимания

и мышления были подобраны диагностические методы исследования этих функций.

*Диагностические методы исследования внимания*

- А. Счет по Крепелину.
- Б. Отыскивание чисел по таблицам Шульте.
- В. Методика на избирательность Мюнстерберга.
- Г. На концентрацию внимания «лабиринт».

*Диагностические методы исследования памяти*

- А. Шкала памяти по Векслеру – 7 субтестов.
- Диагностические методы исследования нарушения мышления*

- А. Исключение лишнего.
- Б. Незаконченный рассказ.
- В. Обобщение.
- Г. Аналогии.
- Д. Выделение главных характеристик.

В исследование включены больные после трансплантации печени на различных сроках после операции, цирроз печени у которых имел вирусную природу. От пациентов получено согласие на проведение психологического исследования. Комплексное исследование началось в апреле 2009 года и рассчитано на несколько лет. В исследовании приняли участие 10 больных (7 женщин, 3 мужчин) после трансплантации печени с диагнозом «цирроз печени вирусной этиологии» (исход хронического вирусного гепатита В или С), средний срок после операции  $1,2 \pm 0,9$  года.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных  $42 \pm 7$  лет. Высшее образование – у 60% больных (6 человек), среднее специальное – 40% (4 человека). На момент исследования замужем (женаты) – 80% (8 человек), не

замужем – 20% (2 человека). Длительность послеоперационного периода в данной группе составляет: менее 3 месяцев – 40% (4 человека), до 1 года – 40% (4 человека), более 1 года – 20% (2 человека).

По методике ОНР-СИ выявлены доминирующие расстройства: расстройства сна, астенические расстройства, ипохондрические расстройства, нарушения социальных контактов. В табл. 1 представлены усредненные данные оценки ситуативной тревоги и личностной тревожности в группе в станайнах по методике ИТТ. Результаты диагностики по методике ТОБОЛ демонстрирует табл. 2. Выявлены нарушения в сферах памяти, внимания. Нарушения функции мышления не выявлено.

Первые результаты исследования при помощи методики ОНР-СИ выявляют у больных высокий уровень невротичности (7 баллов). Симптоматика представлена разнообразными неврозоподобными проявлениями. Перечислить все нарушения, встречающиеся у данной категории больных, не представляется возможным, поэтому авторы рассмотрели максимально значимые.

У больных изученной группы преобладают расстройства сна – кошмарные сновидения пугающего характера, трудности засыпания. Часто встречаются пробуждения среди ночи с последующим трудным засыпанием, прерывистый сон, в некоторых случаях больные отмечали бессонницу. Длительность нарушения сна не зависит от длительности заболевания. Больные отмечали нарушения сна задолго до фактического начала заболевания, считая это естественным, присущим им состоянием. Подавляющее большинство больных, несмотря на беспокоящее их отсутствие нормального сна, не обращались к специалистам по поводу этого дис-

Таблица 2

**Средние величины шкальных оценок по методике ТОБОЛ**

Тип отношения к болезни	Исследуемая группа (M ± m)
Гармоничный	6,2 ± 13,86
Эргопатический	27,2 ± 3,38
Анозогнозический	6,6 ± 8,59
Тревожный	8,0 ± 8,28
Ипохондрический	14,6 ± 5,50
Неврастенический	6,2 ± 3,03
Меланхолический	4,2 ± 4,92
Апатический	4,4 ± 2,88
Сенситивный	15,8 ± 6,76
Эгоцентрический	7,4 ± 3,85
Паранойальный	7,6 ± 2,07
Дисфорический	5,6 ± 4,83

Таблица 1

**Оценка ситуативной тревоги и личностной тревожности в группе (в станайнах)**

Шкалы	Ситуативная тревога	Личностная тревожность
Эмоциональный дискомфорт	4,6 ± 3,58	8 ± 1,41
Астенический компонент	4,8 ± 3,63	8,2 ± 0,84
Фобический компонент	5,4 ± 3,58	8,4 ± 1,34
Тревожная оценка перспектив	6,2 ± 3,03	8,4 ± 1,34
Социальная защита	5,4 ± 1,95	7,2 ± 1,30
Общий показатель	5,4 ± 4,02	8,4 ± 1,34

комфорта, считая это состояние не требующим внимания специалистов.

По убыванию значимости также обнаружены: нарушения астенического круга, ипохондрические расстройства, нарушения социальных контактов.

Для нарушений астенического круга характерна быстрая утомляемость при выполнении различной деятельности, требующей приложения усилий, при этом нередко раздражительная слабость, постоянное чувство усталости, снижение побуждений к деятельности, в отдельных случаях – снижение быстроты мышления и ухудшение памяти. Ипохондрические расстройства характеризуются повышенным беспокойством по поводу проведенной пересадки и возможных рецидивов заболевания из-за недостатка информации о возможных осложнениях. Отмечается повышенная фиксация на функционировании различных органов. Больные испытывают реальный страх, связанный с новым прогрессированием ВГ, который может повлечь развитие цирроза, или с отторжением трансплантата.

При нарушении социальных контактов больные отмечали снижение удовлетворения от общения. Больные связывали дистанцирование от привычного социального окружения с переоценкой ценностей, произошедшей у них после операции. Именно этот момент времени (после трансплантации) они считают решающим в своей жизни. Привычные ранее социальные роли кажутся им неважными, а их привычное окружение не может в полной мере разделить их новое состояние. Здесь речь идет не о полном нежелании вступать в общение с кем-либо, а о внутреннем, глубоко личностном, психологическом переосмыслении жизненных целей. Более детально этот аспект планируется изучить позднее.

Полученные данные при помощи методики ИТТ (в табл. 1 представлены усредненные данные оценки ситуативной тревоги и личностной тревожности в группе в станайнах) показывают, что в момент исследования больные изучаемой группы незначительно проявляли тревогу и беспокойство (норма 4–6 станайнов). Сказанное подтверждается низким показателем по шкале эмоционального дискомфорта ( $4,6 \pm 3,58$ ), что указывает на отсутствие самого аффективного компонента ситуативной тревоги. Эмоциональное состояние больных ровное, спокойное, без всплесков и колебаний аффекта. Следует отметить, что в общей структуре ситуативной тревоги в группе эмоциональный дискомфорт имеет наименьшую выраженность, что может указывать на состояние эмоционального комфорта при исследовании. Шкальное значение астенического компонента ( $4,0 \pm 3,63$ ) указывает на высокий уровень работоспособности ввиду отсутствия предшествующего эмоционального напряжения на момент исследования. Тем самым состояние усталости,

утомления не оказывает существенного влияния на аффективное состояние больных.

Таким образом, подобное соотношение может быть использовано как диагностический маркер у таких больных. Уровень тревоги в актуальной стрессовой ситуации возрастает, перекрывая своим переживанием значимое в прошлом состояние астении, что не говорит об отсутствии последней. Здесь можно предполагать переход одного переживания своего состояния в другое, наиболее важное для данных больных в период болезни.

Фобический компонент ситуативной тревоги, среднее значение которого равно  $5,4 \pm 3,58$  станайна, указывает на наличие страхов, опасений и т. п. Учитывая жизненный опыт данных пациентов, наличие заболевания, можно предположить наличие сформированных опасений относительно ряда ситуаций, которые воспринимаются как опасные.

Показатель тревожной оценки перспектив, выражающий наличие тревожных мыслей о будущем, в том числе в связи с наличием заболевания, равен  $6,2 \pm 3,03$  станайна в группе. В общей структуре ситуативной тревоги в группе данный компонент является ведущим, что указывает на готовность больных реагировать тревожными переживаниями на конкретные ситуации, которые провоцируют у них тревогу.

Социальная защита, выражающая уровень тревожности в межличностных отношениях, принимает значение  $5,4 \pm 1,95$  станайна в группе. Повышенный уровень тревожной оценки перспективы проявляется и на межличностном общении, больные не ощущают стабильности в своем нынешнем физическом состоянии, имеют дефицит информации по поводу прогноза заболевания, что в свою очередь влияет на коммуникативную сферу. Вышесказанное интегрируется общим показателем ситуативной тревоги ( $5,4 \pm 4,02$ ), который попадает в верхнюю область средненормативного диапазона.

По результатам многих исследований, уровень личностной тревожности как личностно-типологической характеристики характеризует восприятие и оценку ситуаций с точки зрения их опасности для жизнедеятельности человека [6, 9, 13]. У больных исследуемой группы отмечен высокий уровень личностной тревожности:  $8,4 \pm 1,34$  станайна. Больные склонны к проявлению тревожных реакций на широкий спектр ситуаций, которые сами по себе могут быть относительно безопасными.

Наиболее выраженными являются фобический компонент ( $8,4 \pm 1,34$ ), тревожная оценка перспективы ( $8,4 \pm 1,34$ ), астенический компонент ( $8,2 \pm 0,84$ ), эмоциональный дискомфорт тревожности ( $8 \pm 1,41$ ). Больные в изучаемой группе испытывают большой эмоциональный дискомфорт тревожных переживаний, воспринимая большой спектр раз-



личных ситуаций как потенциально опасный. Они испытывают большое эмоциональное напряжение на протяжении длительного времени. Страхи и опасения больных носят вполне четкий оформленный характер, что вместе с выраженным эмоциональным компонентом тревоги создает предпосылку для дезадаптации больных.

Тревожные мысли о будущем вносят существенный вклад в общий уровень тревоги. Больные беспокоятся относительно возможных неблагоприятных событий в своей жизни и их негативных последствий. Беспокойства, связанные с социальным функционированием, не являются доминирующими в группе ( $7,2 \pm 1,30$  станайна), этот показатель обеспечивает оптимальное межличностное взаимодействие и также является высоким. Социальные отношения являются важными и значимыми в структуре тревожных переживаний обследуемых больных. Больные могут использовать межличностные отношения как необходимый ресурс. В то же время при высоком уровне фобического компонента в группе, с учетом клинической картины заболевания, можно сделать вывод, что сам факт болезни и ее возможные последствия определяют содержание страхов и опасений больных.

Доминирующим типом отношения к болезни (методика ТОБОЛ) является эргопатический тип ( $27,2 \pm 3,38$ ). Можно говорить о том, что больные выбирают тактику «ухода от болезни в работу». Отношение к работе может носить сверхценный характер. Трудовая деятельность занимает большее место в жизни пациента, чем до болезни. Эта особенность может быть связана с подтверждением своей востребованности, нежелания ощущать себя больным. При видимом адаптивном смысле эргопатического типа отношения к болезни у больных может возникнуть избирательное отношение к обследованию, лечению и иллюзии полного выздоровления на фоне удовлетворительного физического самочувствия и успехов на рабочем месте. Учитывая особенность заболевания, прогноз которого напрямую связан с соблюдением необходимых медицинских рекомендаций, мы можем столкнуться с дезадаптивным поведением, повлекшим за собой серьезные последствия для пациента.

Определяя проблемные зоны при описании энцефалопатии (при помощи психологической диагностики) у данной группы больных, следует отметить, что у них выражены мнестические (память) расстройства и нарушения регулирования психической активности (внимание), грубых нарушений мышления не выявляется. При исследовании мнестических расстройств обнаруживается нарушение логической памяти. При исследовании регулирования психической активности выявляются следующие особенности: истощаемость и низкая концентрация

внимания. При предварительном анализе полученных психологических результатов была обнаружена связь между длительностью послеоперационного периода и результатами психологического исследования. Так, у больных в послеоперационном периоде до 1 года в показателях исследования памяти и внимания обнаруживаются незначительные изменения, тогда как у пациентов в послеоперационном периоде до 3 месяцев диагностируются выраженные изменения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных после трансплантации печени обнаружена повышенная тревожность, имеющая различные проявления. Выявлен высокий уровень невротичности, представленный разнообразной невротоподобной симптоматикой. После операции, несмотря на удовлетворительную функцию трансплантата, сохраняются мнестические расстройства (память, внимание), которые обычно рассматриваются в рамках энцефалопатии. Для окончательных выводов и выявления различных зависимостей необходимо продолжение исследования и включение новых реципиентов, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени вирусной этиологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлова А. М. Клиника и течение неврологических нарушений при инфекционном гепатите // Врачебное дело. 1971. № 3. С. 145–148.
2. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Усовершенствованная методика для психологической диагностики отношения к болезни (ТОБОЛ): Пособие для врачей. СПб., 2002.
3. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): Методические рекомендации. СПб., 2001.
4. Skotzko C., Stowe J., Wright C. et al. Approaching a consensus: Psychosocial support services for solid organ transplantation programs // Prog. Transplant. 2001. Vol. 11. P. 163–168.
5. Bohachick P., Reeder S., Taylor M. et al. Psychosocial impact of heart transplantation on spouses // Clin. Nurs. Res. 2001. Vol. 10. P. 16–28.
6. Twillman R., Manetto C., Wellisch D. et al. The Transplant Evaluation Rating Scale. A revision of the psychosocial levels system for evaluating organ transplant candidates // Psychosomatics. 1993. Vol. 34. P. 144–153.
7. Chacko R., Harper R., Gotto J. et al. Psychiatric interview and psychometric predictors of cardiac transplant survival // Am. J. Psychiatry. 1996. Vol. 15. P. 1607–1612.
8. Coffman K., Crone C. Transplantation in patients with histories of psychotic disorder // Psychosomatics. 1999. Vol. 40. P. 139.

9. *DiMatteo M., Lepper H., Croghan T.* Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 2101–2107.
10. *Marchesini G., Bianchi G., Amodio P. et al.* The Italian Study Group for quality of life in cirrhosis. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis // *Gastroenterology.* 2001. Vol. 120. P. 170–178.
11. *Pumilia C.* Psychological impact of the physician-patient relationship on compliance: A case study and clinical strategies // *Prog Transplant.* 2002. Vol. 12. P. 10–16.
12. *Fukunishi I., Sugawara Y., Takayama T. et al.* Association between pretransplant psychological assessments and posttransplant psychiatric disorders in living-related transplantation // *Psychosomatics.* 2002. Vol. 43. P. 49–54.
13. *Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al.* Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna // *Hepatology.* 1998. Vol. 35. P. 716–721.

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛБИВУДИНА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В.*

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

В статье представлен первый в России опыт применения телбивудина у больных после ортотопической трансплантации печени. Препарат использовался для профилактики и лечения рецидива хронического гепатита В в разные сроки после операции. Получены данные о достаточной эффективности телбивудина как синтетического аналога тимидина в подавлении репликации вируса при длительном применении в течение не менее 12 мес., что согласуется с данными мультицентрового исследования GLOBE, результаты которого опубликованы в 2009 г.

*Ключевые слова: трансплантация печени, хронический гепатит В, телбивудин*

## THE FIRST EXPERIENCE OF TELBIVUDINE THERAPY IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS

*Gerasimova O.A., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Borovik V.V.*

Russian Scientific Centre for Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg

The first Russian experience of using telbivudine in liver transplant patients discussed in this article. Goal of telbivudine therapy in patients after liver transplantation was a prophylaxis and treatment of chronic hepatitis B recurrence. First data were received after 12 months since start of therapy, viral replication was inhibited, and that was similar with GLOBE trial results published at 2009.

*Key words: liver transplantation, chronic hepatitis B, telbivudine*

В мире вирусом гепатита В инфицировано более 350 млн человек, что составляет 5% от общей популяции планеты. В 15–40% случаев заболевание имеет прогрессирующее течение, когда в итоге развиваются цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [1, 2]. Хронический гепатит В распространен преимущественно в Азиатско-Тихоокеанском регионе, в Средиземноморье. Из 55 трансплантаций печени, выполненных в РНЦРХТ, у 15 больных (21,4%) причиной цирроза и гепатоцеллюлярного рака был хронический гепатит В. Поэтому лечение и профилактика рецидива болезни является актуальной задачей.

Для определения инфекции используются серологические маркеры, такие как иммуноглобулины М (IgM) против ядерного антигена (анти-НВс) при остром гепатите В, а также поверхностный антиген (НВс-Аг). Инфекцию считают хронической при циркуляции НВс-Аг более 6 мес. Наличие НВс-Аг и ДНК-вируса в сыворотке крови свидетельствует о

репликации вируса. Хроническое течение болезни в 70% случаях бессимптомно и приводит к циррозу и/или ГЦР при отсутствии лечения в 20% случаев такого течения [3, 4]. Факторами риска развития цирроза печени являются репликация вируса, пожилой возраст, наличие фиброза печени, алкогольная интоксикация, ко-инфекция других гепатотропных вирусов и ВИЧ [3, 5–7]. Целью противовирусной терапии является подавление репликации, обеспечение максимально длительной выживаемости больного до стадии цирроза [8–10].

Американская FDA с октября 2006 г. разрешила использование телбивудина в США для лечения хронического гепатита В при наличии репликации вируса, повышении трансаминаз или гистологической активности гепатита [11].

В течение 15 последних лет для лечения гепатита В применяли ламивудин и интерферон-альфа [1], в настоящее время используются интерфероны, ламивудин, адефовир, интeковир, телбивудин, кроме

*Статья поступила в редакцию 21.10.09 г.*

*Контакты: Жеребцов Федор Константинович, к. м. н., зав. отделением лечебно-диагностической работы.*

*E-mail: radiology-spb@mail.ru*

того, исследуются новые препараты (тенофовир, клевудин и др.). Интерфероны обладают ограниченной эффективностью, подавляя репликацию вируса лишь в 30–45% случаев [1], кроме того, препараты вводятся подкожно и длительно, что способствует развитию побочных эффектов, таких как лихорадка, слабость, утомляемость, головная боль и артралгии. Всем известно влияние интерферонов на гемопоэз, часто развивается тромбоцитопения, нейтропения.

Ламивудин является достаточно эффективным аналогом нуклеозида как у HBe-Ag-положительных, так и у HBe-Ag-негативных пациентов, он подавляет репликацию вируса и уменьшает воспаление в печени даже у тех из них, терапия интерфероном у которых оказалась неэффективной [11]. К сожалению, резистентность формируется у 16–32% больных после первого года применения препарата, достигая 90% после пяти лет использования [12].

Адефовир представляет собой ациклический аналог аденозинмонофосфата с потенциальной противовирусной активностью. Селективно ингибируя обратную транскриптазу вирусной ДНК, он подавляет репликацию вируса у больных со стабильным течением гепатита В, а также у резистентных к ламивудину [13]. Резистентность к нему развивается намного реже, 2–3% через год приема и до 28% через 5 лет, однако часть больных могут вообще не ответить на лечение, что связывают с полиморфизмом генома HBV [14].

Интековир также является аналогом нуклеозидов, в данном случае гуанозина, ингибирует репликацию вируса в трех точках: подавляет HBV ДНК-полимеразу, обратную транскрипцию РНК и синтез вирусной ДНК. Препарат лучше, чем ламивудин, подавляет вирусную репликацию. Сообщается о резистентности у тех больных, которые продемонстрировали резистентность и к ламивудину, однако такие сообщения редки [15].

Телбивудин представляет собой синтетический аналог нуклеозида тимидина, который может быть эффективен при лечении хронического гепатита В, инфекции ВИЧ, др. вирусами. Телбивудин инактивирует обратную транскриптазу вирусной ДНК, блокируя таким образом полимеризацию ДНК. Основными побочными эффектами являются развитие миопатии, полинейропатии, однако они зарегистрированы лишь у трех больных из 1368, включенных в исследование GLOBE [16]. Опубликованные результаты 2-летнего сравнительного исследования ламивудина и телбивудина позволяют предпочесть телбивудин, поскольку резистентность при его приеме формируется достоверно реже, сероконверсия HBe-Ag происходит чаще, особенно у тех, уровень АЛТ у которых исходно выше нормы в 2 раза.

В РНЦРХТ телбивудин применяется с 2007 г. В настоящее время его принимают 13 больных пос-

ле ортотопической трансплантации печени (ОТП), выполненной по поводу исхода хронического гепатита В в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак, а также после первичного выявления вируса гепатита В после ОТП.

Опыт применения телбивудина ограничен, также как ограничено и число реципиентов после ОТП.

Целью публикации является обобщение первого в России опыта применения препарата телбивудин у больных после трансплантации печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 13 пациентов, 8 женщин и 5 мужчин, средний возраст  $38,6 \pm 12,7$  года, цирроз печени был поводом к ОТП у 10 чел., ГЦР – у 3 чел. Все больные – жители Российской Федерации европеоидной расы. Демографические характеристики представлены в табл. 1. Препарат назначали в суточной дозе 600 мг, прием 1 раз в сутки с профилактической и лечебной целью в сроки от 1 до 24 мес. после ОТП. Эффективность оценивали по данным серологического исследования крови (HBeAg, HBsAg), динамике количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), контроль осуществляли один раз в 12 недель.

Специальных показаний для биопсии печени (трансплантата) не определяли, но через 12 мес. после ОТП всем пациентам выполнялась диагностическая биопсия печени, согласно протоколу, принятому в центре. В течение всего времени наблюдения ежемесячно мониторировали уровень биохимических маркеров активности гепатита: АЛТ, АСТ, билирубина. Также оценивали функцию почек по содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови. Все больные получали в ранние сроки после ОТП 3- или 2-компонентную иммуносупрессивную терапию (преднизолон, ингибиторы кальциневрина, имуран), в дальнейшем стремились к монотерапии ингибитором кальциневрина (такролимус или циклоспорин А).

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ Statistica v. 6

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний срок приема телбивудина составил 15 мес. (3–24 мес.).

Как видно из табл. 1, показания для начала лечения телбивудином имелись у большинства больных, поскольку общими рекомендациями для индукции терапии являются наличие HBe-Ag, повышение трансаминаз более 2 норм, наличие гистологической активности и репликации вируса по ПЦР [11],

Таблица 1

**Демографические характеристики больных до начала приема телбивудина**

Ф. И. О.	пол	Диагноз	Дата ОТП	HBе-Ag	HBs-Ag	ДНК, копий/мл	АЛТ, Ед./л
К-ко Л.М	ж	HBV	11.11.07	–	+	$2,1 \times 10^5$	86
С-ей Н.А	ж	HBV	13.04.07	+	+	$3 \times 10^6$	419
Б-ов В.С.	м	HBV*	11.04.06	+	+	$2 \times 10^7$	158
Д-ин А.В.	м	HBV	02.02.08	+	+	$1,2 \times 10^4$	290
Г-на О.В.	ж	HBV	01.09.06	–	+	0	291
В-ко Е.В.	м	HBV	17.03.08	+	+	$2 \times 10^5$	190
Б-ук В.Ф.	ж	HBV	15.10.07	+	+	$3,4 \times 10^6$	177
П-ов В.А.	м	HBV	09.11.05	+	+	$2,3 \times 10^6$	111
И-ва И.А.	ж	HBV + ПСХ	06.06.06	+	+	$1,2 \times 10^4$	247
К-ва И.Л.	ж	HBV + ГЦР	06.02.09	–	+	0	24
К-ва Р.Х.	ж	HBV + ГЦР	13.04.09	+	+	0	62
У-ва Н.А.	ж	HBV + ГЦР	12.05.07	+	+	$3,1 \times 10^6$	173
К-ий А.Ф.	м	HBV	05.09.08	–	+	$1,3 \times 10^4$	19

Примечание. HBV – вирусный гепатит В, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

другим больным препарат назначен с целью профилактики рецидива гепатита В.

Динамика лабораторных показателей представлена на рис. 1. Снижение АЛТ стало достоверным через 3 мес. от начала лечения ( $p = 0,036$ ), хотя у части больных (2 чел.) повышение АЛТ сохранялось на фоне лечения, но не более 200 Ед./л, не имея тенденции к росту. Уровень АСТ постепенно снижался, хотя и недостоверно, начиная с 6 мес. терапии ( $p = 0,14$ ), однако среднее значение – 42,8 Ед./л – близко к нормальному показателю. Такую же динамику имел и уровень у билирубина, хотя его содержание зависит у больных после ОТП от многих причин.

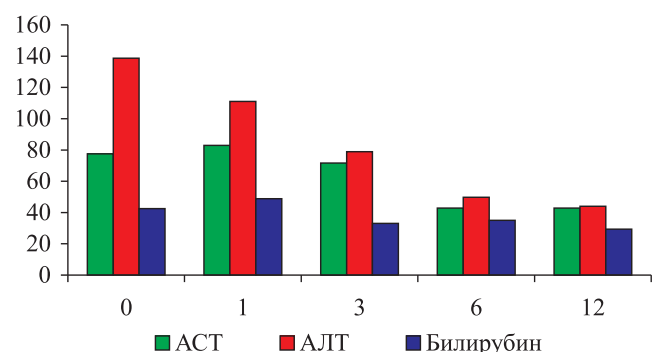


Рис. 1. Динамика показателей цитолиза (АЛТ, АСТ, Ед./л) и содержания билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови у больных, получающих лечение телбивудином (по оси абсцисс – месяцы от начала лечения)

Из табл. 2 видна индивидуальная динамика вирусемии, определенной количественным методом, тенденция однозначна, лишь у одного больного сохраняется вирусемия более  $10^7$  копий/мл.

Как видно из табл. 3, лейкопения хотя и регистрировалась у некоторых больных, но не носила

Таблица 2

**Индивидуальная динамика ПЦР у больных, копий/мл**

Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
$2,1 \times 10^5$	0	0	0
$3 \times 10^6$	$1,2 \times 10^4$	0	0
$2 \times 10^7$	$2,0 \times 10^5$	$1,2 \times 10^6$	$1,3 \times 10^7$
$1,2 \times 10^4$	$1,4 \times 10^3$	102	0
0	0	0	0
$2 \times 10^5$	$10^4$	0	0
$3,4 \times 10^6$	$2,1 \times 10^5$	0	0
$2,3 \times 10^6$	$1,5 \times 10^4$	$1,2 \times 10^4$	0
$1,2 \times 10^4$	103	0	–
0	0	–	–
0	0	0	0
$3,1 \times 10^6$	$2,3 \times 10^4$	103	0
$1,3 \times 10^4$	$1,3 \times 10^2$	0	0

Таблица 3

**Индивидуальная динамика уровня лейкоцитов ( $n \times 10^9/л$ ) у больных на фоне лечения телбивудином**

Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
7,5	9,51	7,03	7,98
6,2	7,5	5,06	3,10
4,9	4,8	5,14	4,10
6,1	5,8	3,43	4,59
9,7	8,69	10,4	8,44
3,77	6,8	8,7	5,62
3,38	3,43	2,46	4,56
2,36	3,52	2,27	3,80
7,1	5,42	9,8	6,80
5,28	5,02	3,5	5,20
4,7	3,5	2,94	–
7,9	3,47	2,9	–
2,9	4,24	4,38	6,20

прогрессирующего характера, не требовала отмены препарата. Нейтропения не была отмечена (табл. 4).

Таблица 4

**Индивидуальная динамика уровня нейтрофилов (%) у больных на фоне лечения телбивудином**

Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
70	60	48	65
56	73	51	43
51	56	61	64
71	68	61	70
60	58	52	63
67	84	68	54
64	63	67	61
77	87	60	33
66	65	76	52
55	36	49	57
60	52	53	–
69	64	58	–
75	78	58	54

На фоне лечения не было отмечено повышения креатинина в сыворотке крови ни у одного пациента.

Гистологическое исследование выполнено 8 больным из 13, получавших телбивудин, по данным иммуногистохимического исследования вирус был обнаружен в ткани печени у 5 больных, именно у них была максимальная гистологическая активность гепатита В (индекс гистологической активности по Knodell 6–12 баллов).

Сероконверсия произошла у 2 из 9 позитивных по HBe-Ag через полгода от начала лечения. HBs-Ag после 12 мес. непрерывного лечения телбивудином не выявляется у 3 пациентов, хотя исходно определялся.

Несмотря на то что собственный опыт применения телбивудина ограничен, можно заключить, что препарат хорошо переносится больными, резистентность развивается не часто, через 12 мес. приема препарата она сформировалась у одного больного (7,7%). Возможно, при анализе больших групп больных она регистрируется чаще [12, 16, 17]. Несмотря на то что резистентность сформировалась, фиброза по гистологическим данным не было обнаружено, индекс гистологической активности 6 по Knodell.

Препарат назначался больным как непосредственно на амбулаторном этапе после выписки из стационара, так и в более отдаленные сроки при выявлении клинических и биохимических маркеров гепатита В. Так, больная, перенесшая острый гепатит В через полгода после операции, выполненной по поводу хронического гепатита С и ГЦР, стала получать телбивудин после выписки из инфекционного стационара.

Очень важно содержание лейкоцитов и нейтрофилов на фоне длительного лечения телбивудином, тем более в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (ингибиторами кальциневрина). По нашим данным, лейкопения регистрировалась периодически у небольшого числа больных, не носила прогрессирующего характера и не потребовала отмены препарата ни в одном случае. Нейтропения не отмечена.

Миопатия не была выявлена ни у одного больного, что неудивительно, так как она обнаруживалась в исследовании GLOBE только у 0,2% из всех включенных в исследование [16].

У больных, которые получали телбивудин, нарушений функции почек не было выявлено при индукции терапии, а при динамическом наблюдении стремились поддерживать минимально возможную концентрацию ингибиторов кальциневрина как нефротоксичных агентов. На фоне лечения ухудшения почечной функции не было обнаружено.

Несмотря на анализ столь малочисленной группы пациентов, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что телбивудин способен тормозить репликацию вируса гепатита В, снижать уровень цитолиза, не вызывая при длительном лечении серьезных побочных эффектов, несмотря на прием иммуносупрессивных препаратов после ОТП.

Остается открытым вопрос о прекращении лечения, если достигнута сероконверсия, репликации вируса нет. Пациенты, наблюдаемые в РНЦРХТ, продолжают прием препарата, поскольку один пациент через 6 мес. от начала лечения самостоятельно прекратил прием телбивудина на фоне отрицательного ответа по количественной ПЦР, что привело к росту репликации вируса гепатита В через 1 мес. после отмены препарата. Возобновление терапии привело к стойкому угнетению репликации.

Необходимо мониторировать основные показатели активности гепатита В, что является правилом для больных, наблюдаемых в РНЦРХТ. Иногородние больные 1 раз в 3 мес. приезжают в наш центр, что позволяет выявлять побочные эффекты, определять репликативную активность вируса, корректировать дозу ингибиторов кальциневрина.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Телбивудин продемонстрировал достаточную эффективность и хорошую переносимость. Препарат может применяться для лечения и длительной профилактики рецидива гепатита В после трансплантации печени, не вызывая прогрессирования болезни.

В дальнейшем при накоплении опыта и числа наблюдаемых больных после ОТП возможно провести более глубокий анализ эффективности телби-

вудина, столь положительно зарекомендовавшего себя в настоящее время.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ganem D., Prince A.* Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 50 (11). P.1118–1129.
2. *Furrington L., Hutin I., Bell B.* The contribution of virus B hepatitis and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45 (4). P. 529–538.
3. *Liaw Y., Tai D., Chu C. et al.* The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study // *Hepatology.* 1988. Vol. 8 (3). P. 493–496.
4. *Futrovch G.* Natural history of hepatitis B // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39 (Suppl. 1). P. 50–58.
5. *Ochubo K., Cuto Y., Ichikawa T. et al.* Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus – associated hepatocellular carcinoma // *Cancer.* 2002. Vol. 94. P. 2663–2668.
6. *Ikeda K., Saitoh S., Suzuki Y. et al.* Disease progression and hepatocellular cancerogenesis in patients with chronic viral hepatitis: prospective observation 2215 patients // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28 (6). P. 930–938.
7. *Sagnelli E., Coppola N., Scolatico C. et al.* Virologic and clinical expression of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C and delta viruses in patients with chronic hepatitis // *Hepatology.* 2000. Vol. 32 (5). P. 1106–1110.
8. *Iloeje U., Yang H., Su J. et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130 (3). P. 678–686.
9. *Liaw Y., Leung N., Guan R. et al.* Asian-pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: an update // *J. Gastroenterol. and Hepatol.* 2003. Vol. 18 (3). P. 239–245.
10. *Novartis pharmaceuticals Corp.* Tyzeka (telbivudine) Tablets. Prescribig information. Cambrige MA, USA, Index Pharmaceuticals, Inc., East Hanover, NJ., USA, 2006.
11. *Hache C., Villaneuve J.* Lamivudine treatment in patient with chronic hepatitis B and cirrhosis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2006. Vol. 7 (13). P. 1835–1843.
12. *Liaw Y., Leung N., Chang T. et al.* Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119 (1). P. 172–180.
13. *Marcellin P., Chang T., Lim S. et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen positive chronic hepatitis B // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 808–816.
14. *Hadziyannis S., Tassopoulos N., Ting-Tsung C. et al.* Long term adefovir dipivoxil treatment with HBe-Ag – negative chronic hepatitis B results after 5 years of therapy // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. P. 754A.
15. *Yang H., Qi X., Sabogal A. et al.* Cross-resistant testing of next generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antiviral. Ther.* 2005. Vol. 10 (5). P. 625–633.
16. *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.
17. *Ruiz-Sancho A., Sheldon J., Soriano V.* Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7 (5). P. 751–761.

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

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

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Минеральная плотность костной ткани (МПК) исследована повторно у 18 пациентов (36 наблюдений) после ортотопической трансплантации печени (ОТП). У реципиентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов на фоне лечения такролимусом (без преднизолона) МПК в ранние сроки после ОТП снижена в области и осевого, и периферического скелета, притом у реципиентов с ПБЦ в достоверно большей степени, а в отдаленные сроки – только в поясничных позвонках или в треугольнике Варда. Иммуносупрессия такролимусом в комбинации с преднизолоном у реципиентов с ПБЦ в отдаленные сроки после ОТП ассоциируется со значительным снижением МПК во всех отделах скелета, выраженность которого определяется продолжительностью терапии преднизолоном и его кумулятивными дозами.

*Ключевые слова: трансплантация печени, минеральная плотность костной ткани, первичный билиарный цирроз, хронические вирусные гепатиты*

## BONE MINERAL DENSITY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

*Buzulina V.P., Moysyuk Y.G., Pronchenko I.A., Koliashvili T.K., Yaroshenko E.B., Kornilov M.N., Shmerko N.P., Yermakova I.P.*

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

Bone mineral density (BMD) was estimated twice in 18 recipients of ortotopic liver transplantation. There was decreased BMD in axial so as in peripheral skeleton in early time and in vertebral or hip Ward triangle in late time following transplantation being lower in primary biliary cirrosis then in cirrosis following chronic virus hepatitis despite tacrolimus immunosupression without prednisolon. Tacrolimus immunosupression with prednisolon in primary biliary cirrosis patients in late postoperative time was associated with hard BMD lowering which correlated with glucocorticoid therapy duration and prednisolon cumulative dosis.

*Key words: liver transplantation, bone mineral density, primary biliary cirrosis, chronic viral hepatitis*

Нарушение метаболизма костной ткани, ведущее к ее потерям и последующим переломам, является одним из осложнений терминальной стадии заболеваний печени и поэтому часто наблюдается у пациентов, включенных в лист ожидания на ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) [4, 6, 8, 10]. Так, остеопороз и остеопения, характеризующие степень выраженности потерь минеральной плотности кости, встречаются у 10–56% больных до ОТП [3–5, 11]. Частота остеопороза у кандидатов на ОТП, по данным литературы, зависит от причины заболевания [2, 4, 8, 15]. Наиболее выраженное

снижение минеральной плотности кости отмечено при хронических холестатических заболеваниях печени – первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите [10, 11, 14, 15]. При первичном билиарном циррозе к числу независимых факторов риска снижения минеральной плотности кости относят низкий индекс массы тела, женский пол, пожилой возраст [1, 10, 14]. После успешной трансплантации печени возможно ухудшение обмена кости вследствие иммуносупрессивной терапии, включающей преднизолон, блокаторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус) и селлсепт. Глав-

*Статья поступила в редакцию 08.09.09 г.*

*Контакты: Ермакова Инна Петровна, д. м. н., ст. науч. сотр. лабораторно-диагностического отделения. Тел. (499) 190-24-30, e-mail: lab\_transpl\_nii@mail.ru*



ную роль в снижении минеральной плотности кости играют глюкокортикоиды, сложный механизм влияния которых на метаболизм костной ткани хорошо изучен [3, 5]. В настоящее время появилась возможность частичного или полного отказа от применения глюкокортикоидов. Иммуносупрессивная терапия без глюкокортикоидов после ОТП основана на накопленном трансплантологами опыте, свидетельствующем о том, что печень как иммунокомпетентный орган не требует мощной иммуносупрессии, а также на замене циклоспорина такролимусом, который, по данным литературы, в меньшей степени влияет на костный метаболизм [3]. Отмечено, что в течение первых месяцев после ОТП минеральная плотность осевого и периферического скелета снижается, однако к концу первого года возрастает и в дальнейшем, на протяжении последующих 2–5 лет, либо нормализуется, либо остается сниженной [2, 7, 9, 12]. Минеральная плотность кости после ОТП повышается в большей степени при лечении такролимусом, чем при лечении циклоспорином [7, 9, 10].

Задачи настоящей работы: 1) исследование особенностей состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов после ОТП в зависимости от этиологии цирроза и продолжительности послеоперационного периода; 3) исследование влияния глюкокортикоидной терапии на минеральную плотность костной ткани в ранние и отдаленные сроки после ОТП у пациентов, получающих такролимус; 4) исследование состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов в отдаленные сроки после ОТП после конверсии иммуносупрессивной те-

рапии циклоспорином и преднизолоном на терапию такролимусом с преднизолоном или без него.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 18 реципиентов (16 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 34 до 59 лет в различные сроки после успешной ортотопической трансплантации печени (ОТП) была исследована минеральная плотность костной ткани повторно с интервалом от 7 до 18 месяцев (36 наблюдений). До ОТП 7 реципиентов (все женщины) страдали первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) (группа А). У 6 реципиентов (5 женщин и 1 мужчина) цирроз печени развился вследствие хронического вирусного гепатита (группа Б). У 5 реципиентов (4 женщины и 1 мужчина) показаниями к ОТП послужили: поликистозная болезнь – у одного реципиента, врожденный фиброз печени – у одного реципиента, первичный склеротирующий холангит – у одного реципиента, алкогольный цирроз – у одного реципиента и гепатоцеллюлярная карцинома – у одного реципиента (группа В). В состоянии постменопаузы находились 5 из 7 женщин с ПБЦ, 3 из 5 женщин с хроническими вирусными гепатитами и 2 из 4 женщин с циррозом различной этиологии. Клиническая характеристика и данные биохимического исследования сыворотки крови пациентов представлены в табл. 1. У 4 реципиентов группы А (6 наблюдений), 3 реципиентов группы Б (5 наблюдений) и 4 реципиентов группы В (4 наблюдения) минеральная плотность костной ткани была исследована в ранние (1–12 месяцев включительно) и у 5 реципиентов группы А

Таблица 1

### Клиническая характеристика и данные биохимического исследования сыворотки крови больных после ортотопической трансплантации печени (ОТП)

Факторы	Общая группа больных после ОТП	Группа А (ПБЦ)	Группа Б (хронические вирусные гепатиты)	Группа В
Число пациентов/ число наблюдений	18/36	7/14	6/12	5/10
Женщины/ мужчины	16/2	7/0	5/1	4/1
Возраст (годы)	48 ± 9	54 ± 5*	47 ± 7	42 ± 9
Состояние постменопаузы	10/16	5/7	3/5	2/4
Время после ОТП (месяцы)	16,4 ± 11,6	17,1 ± 13,8	15,7 ± 10,6	16,2 ± 10,5
Общий билирубин в сыворотке крови, мкмол/л	27,5 ± 30,3	37,7 ± 43,8	19,8 ± 11,6	22,3 ± 19,3
Аланиновая аминотрансфераза (U/L)	47,4 ± 49,7	46,3 ± 54,9	63,2 ± 59,1	29,7 ± 16,8
Аспарагиновая аминотрансфераза (U/L)	44,3 ± 58,3	52,8 ± 87,9	48,3 ± 34,8	27,5 ± 11,4
Гамма-глутаминовая аминопептидаза (U/L)	92,4 ± 105,6	96,1 ± 125	121 ± 107	52,8 ± 64,2
Общий холестерин, ммол/л	4,3 ± 1,1	5,04 ± 1,2*	3,7 ± 0,84	3,9 ± 0,79
Концентрация мочевины, ммол/л	9,1 ± 3,7	9,2 ± 3,2	10,5 ± 4,8**	6,9 ± 1,8
Концентрация креатинина, ммол/л	0,107 ± 0,03	0,100 ± 0,017	0,120 ± 0,03	0,103 ± 0,02

Примечание. \* – достоверные отличия от групп Б и В (p < 0,01); \*\* – достоверные отличия от группы В (p < 0,03).

(8 наблюдений), 4 реципиентов группы Б (7 наблюдений) и 5 реципиентов (6 наблюдений) – в отдаленные (больше 12 месяцев) сроки после ОТП.

Интраоперационно всем реципиентам вводили метилпреднизолон (солумедрол) по 500 мг до реперфузии печеночного трансплантата, в дальнейшем по схеме. В ранние сроки после ОТП на день обследования только 1 пациент группы А получал такролимус в сочетании с преднизолоном. Остальные пациенты группы А и все пациенты групп Б и В находились на иммуносупрессии такролимусом без преднизолона (у части больных в сочетании с селлсептом). Общая доза метилпреднизолона, полученного пациентами к моменту обследования в ранние сроки, составила: в группе А –  $822 \pm 268$  мг, в группе Б –  $2285 \pm 227$  мг и в группе В –  $1000 \pm 353$  мг. 7 пациентов (2 из группы А, 1 – из группы Б и 4 – из группы В), обследованных однократно в отдаленные сроки после ОТП, изначально получали иммуносупрессию такролимусом, однако у 2 пациентов с ПБЦ в связи с возвратом основного заболевания или хронического отторжения за несколько месяцев до обследования в схему иммуносупрессии были включены кортикостероиды. 7 пациентов (3 – из группы А, 3 – из группы Б и 1 – из группы В), обследованных повторно в отдаленные сроки после ОТП (14 наблюдений), изначально на протяжении первых 9–26 месяцев после операции получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин, метилпреднизолон, азатиоприн) с последующей конверсией на такролимус (у пациентов группы А и Б за 1–5 месяцев и у пациента группы В за 10 месяцев до первого обследования). В дальнейшем в течение всего периода после конверсии иммуносупрессивной терапии 1 пациент группы А и все пациенты групп Б и В получали только такролимус, а 2 реципиента группы А (с аутоиммунной этиологией цирроза печени) находились на трехкомпонентной терапии (такролимус, метилпреднизолон и селлсепт). Общая доза метилпреднизолона, полученного на день обследования пациентами группы А, составила  $5667 \pm 3510$  мг, пациентами группы Б –  $3566 \pm 941$  мг и одним пациентом группы В – 8352 мг.

Минеральную плотность костной ткани (МПК) исследовали в области поясничных позвонков (L2–L4) и трех проксимальных отделов бедра (в шейке бедра, треугольнике Варда и трохантере) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия. Групповые результаты Т-критерия МПК представляли в виде средней  $\pm$  среднееквадратичное отклонение от средней ( $M \pm SD$ ) и сравнивали со средними значениями Т-критерия у здоровых мужчин и женщин, состав-

ляющими  $0 \pm 1$ . Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05. В соответствии с рекомендациями ВОЗ значения Т-критерия МПК от  $-2,5$  и ниже расценивали как наличие остеопороза, а значения Т-критерия МПК между  $-2,5$  и  $-1,0$  (включительно) – как наличие остеопении.

И при первом, и при втором обследовании у всех пациентов в сыворотке крови, взятой натощак, исследовали концентрацию общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, общего холестерина, мочевины и креатинина на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912» (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 14.0 (США) с использованием вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты повторного исследования МПК в области поясничных позвонков (L2–L4) и трех проксимальных отделов бедра (шейки бедра, треугольника Варда и трохантера) у 18 реципиентов с различной этиологией цирроза печени до ОТП представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, МПК в среднем достоверно снижена во всех отделах скелета у реципиентов с ПБЦ (группа А) и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов (группа Б), в то время как у реципиентов группы В она остается сохранной. Более того, и при первом, и при втором обследовании МПК в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра у реципиентов группы А снижена в достоверно большей степени, чем у реципиентов группы Б. Учитывая, что в анализируемые группы и при первом, и при втором обследовании входили пациенты с различными сроками после ОТП, каждая из групп была разделена на две подгруппы – со сроками после операции до и больше 12 месяцев. Оказалось, что у реципиентов с первичным билиарным циррозом МПК достоверно снижена во всех отделах скелета и в ранние (подгруппа А1), и в отдаленные (подгруппа А2) сроки после ОТП, при этом снижение МПК в подгруппе А1 выражено в большей степени, несмотря на достоверно более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов в подгруппе А2 (табл. 3). В ранние сроки после ОТП снижение МПК на фоне низких кумулятивных доз глюкокортикоидов у 2 из 4 пациентов характеризовалось как остеопороз и у 2 – как остеопения и осевого, и периферического скелета. В отдаленные сроки после ОТП иммуносупрессивная терапия у пациентов с ПБЦ была различной: 2 из 5 пациентов получали такролимус с преднизолоном после конверсии иммуносупрессивной

Таблица 2

**Минеральная плотность кости при первом и втором обследовании у пациентов с различной этиологией цирроза до ОТП**

МПК	N	Группа А (n = 7)	Группа Б (n = 6)	Группа В (n = 5)
Время после ОТП, мес.	1	11 ± 11	9,7 ± 7,8	9,8 ± 8,8
	2	23 ± 14	21,7 ± 10,1 <sup>■</sup>	22,6 ± 8,1 <sup>■</sup>
L2–L4 (Т-критерий)	1	-2,76 ± 1,06 <sup>***X###</sup>	-1,32 ± 1,14 <sup>***</sup>	0,14 ± 0,22
	2	-2,20 ± 0,91 <sup>***X###</sup>	-0,80 ± 1,16 <sup>***</sup>	0,42 ± 0,39
Шейка бедра (Т-критерий)	1	-1,94 ± 1,12 <sup>***X###</sup>	-0,93 ± 0,52 <sup>***</sup>	0,44 ± 0,91
	2	-1,70 ± 1,25 <sup>***</sup>	-0,60 ± 0,31 <sup>*</sup>	0,46 ± 0,96
Треугольник Варда (Т-критерий)	1	-2,73 ± 1,57 <sup>***###</sup>	-1,92 ± 0,69 <sup>***</sup>	0,08 ± 0,73
	2	-2,58 ± 1,32 <sup>***###</sup>	-1,78 ± 0,68 <sup>***</sup>	0,04 ± 0,82
Трохантер (Т-критерий)	1	-1,71 ± 1,42 <sup>***</sup>	-1,07 ± 0,75 <sup>***</sup>	0,42 ± 0,49
	2	-1,47 ± 1,36 <sup>***</sup>	-0,87 ± 0,85 <sup>*</sup>	0,70 ± 0,66

Примечание. <sup>■</sup> – достоверные различия между 1-м и 2-м обследованием; <sup>\*</sup> – достоверные различия по сравнению со здоровыми (<sup>\*</sup> – p < 0,05; <sup>\*\*</sup> – p < 0,001; <sup>\*\*\*</sup> – p < 0,0001); <sup>X</sup> – достоверные различия по сравнению с группой Б (p < 0,05); <sup>#</sup> – достоверные различия по сравнению с группой В (<sup>#</sup> – p < 0,05; <sup>##</sup> – p < 0,001; <sup>###</sup> – p < 0,0001).

Таблица 3

**Минеральная плотность кости у реципиентов с первичным билиарным циррозом (группа А) в ранние и отдаленные сроки после ОТП**

МПК (Т-критерий)	≤ 12 мес. после ОТП Подгруппа А1 (n = 4/6)	>12 мес. после ОТП Подгруппа А2 (n = 5/8)
Время после ОТП, мес.	5,3 ± 4,3 <sup>#</sup>	26 ± 11,5
Метипред, мг	822 ± 268 <sup>#</sup>	5667 ± 3510
L2–L4	-3,03 ± 0,91 <sup>*</sup>	-2,06 ± 0,88 <sup>*</sup>
Шейка бедра	-2,15 ± 0,88 <sup>*</sup>	-1,58 ± 1,31 <sup>*</sup>
Треугольник Варда	-3,17 ± 1,22 <sup>*</sup>	-2,28 ± 1,47 <sup>*</sup>
Трохантер	-2,27 ± 1,13 <sup>*</sup>	-1,09 ± 1,32 <sup>*</sup>

Примечание. <sup>\*</sup> – достоверные различия со здоровыми (p < 0,05); <sup>#</sup> – достоверные различия между подгруппами А1 и А2 (p < 0,02).

терапии (подгруппа А2<sub>1</sub>), 2 пациента – изначально такролимус в сочетании с преднизолоном (подгруппа А2<sub>2</sub>) и 1 пациент – такролимус без преднизолона после конверсии иммуносупрессивной терапии (А2<sub>3</sub>). Влияние иммуносупрессивной терапии на потери МПК у пациентов с ПБЦ в отдаленные сроки после ОТП отражает табл. 4. Очевидно, что на фоне иммуносупрессии глюкокортикоидами (подгруппы А2<sub>1</sub> и А2<sub>2</sub>) МПК у всех пациентов снижена и в осевом, и периферическом скелете, однако снижение МПК в поясничных позвонках, шейке бедра и треугольнике Варда в подгруппе А2<sub>1</sub> выражено в достоверно большей степени, чем в подгруппе А2<sub>2</sub>, и ассоциируется с большей продолжительностью послеоперационного периода и достоверно более высокими кумулятивными дозами метилпреднизолона. Снижение МПК в подгруппе А2<sub>1</sub> (на фоне высоких доз глюкокортикоидов) характеризовалось

Таблица 4

**Минеральная плотность кости у реципиентов с первичным билиарным циррозом в отдаленные сроки после ОТП (подгруппа А2) в зависимости от характера иммуносупрессивной терапии**

МПК (Т-критерий)	ПБЦ > 12 мес. после ОТП (n = 5/8)		
	Конверсия иммуносупрессивной терапии		
	Да	Нет	
	Метилпреднизолон на день обследования		
	Нет (А2 <sub>3</sub> ) (n = 1/2)	Да (А2 <sub>1</sub> ) (n = 2/4)	Да (А2 <sub>2</sub> ) (n = 2/2)
Время после ОТП, мес.	19 ± 6	34 ± 11 <sup>#</sup>	17 ± 1,4
Метипред, мг	3281	7783 ± 3248 <sup>#</sup>	2630 ± 495
L2–L4	-1,15 ± 0,21 <sup>*</sup>	-2,85 ± 0,34 <sup>***</sup>	-1,4 ± 0,14 <sup>*</sup>
Шейка бедра	-0,05 ± 0,21	-2,75 ± 0,37 <sup>***</sup>	-0,75 ± 0,21
Треугольник Варда	-0,25 ± 0,07	-3,53 ± 0,27 <sup>***</sup>	-1,80 ± 0,14 <sup>*</sup>
Трохантер	0,8 ± 0	-2,05 ± 0,29 <sup>*</sup>	-1,05 ± 1,06 <sup>*</sup>

Примечание. <sup>\*</sup> – достоверные различия со здоровыми (p < 0,05); <sup>#</sup> – достоверные различия между подгруппами А2<sub>1</sub> и А2<sub>2</sub> (<sup>#</sup> – p < 0,05; <sup>##</sup> – p < 0,01).

как остеопороз, в подгруппе А2<sub>2</sub> – как остеопения осевого и периферического скелета, в то время как у пациента, получавшего такролимус без преднизолона (А2<sub>3</sub>), – как остеопения только осевого скелета.

У реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов на фоне лечения такролимусом (без преднизолона) в ранние сроки после ОТП (подгруппа Б1) МПК в среднем достоверно снижена во всех отделах скелета, в то время как в отдаленные сроки (подгруппа Б2) – только в области треугольника Варда (табл. 5). У пациентов подгруппы Б1 снижение МПК характеризовалось как остеопения (у 2 пациентов) или как остеопороз (у одного пациента) осевого или периферического скелета, в то время как у 3 пациентов подгруппы Б2 – как остеопения поясничных позвонков и/или проксимальных отделов бедра. У одного пациента подгруппы Б2 МПК находилась в пределах нормы. Таким образом, у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов на фоне иммуносупрессии такролимусом (без преднизолона) костные потери в области осевого и периферического скелета в отдаленные сроки после ОТП выражены значительно меньше, чем в ранние сроки после операции. У реципиентов группы В на фоне лечения такролимусом без преднизолона МПК во всех отделах скелета оставалась сохранной и в ранние, и в отдаленные сроки после ОТП (результаты не представлены).

туре снижение МПК в ранние сроки после трансплантации связывают с использованием высоких суммарных доз глюкокортикоидов, повреждающее воздействие которых на скелет хорошо известно [3–5, 9]. В нашем исследовании только 1 пациент с ПБЦ в течение первых месяцев после ОТП получал такролимус в сочетании с метилпреднизолоном, в то время как остальные пациенты обеих подгрупп находились на монотерапии такролимусом. Вместе с тем, несмотря на то что сроки после ОТП в обеих подгруппах были аналогичными и составляли в среднем  $5,3 \pm 4,3$  и  $5,8 \pm 4,5$  месяца, а кумулятивные дозы метилпреднизолона, полученного пациентами в первые недели после операции, у пациентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов в 3 раза превышали таковые у пациентов с ПБЦ ( $2285 \pm 227$  и  $822 \pm 268$  мг), МПК в трех из 4 отделов скелета у пациентов с ПБЦ оказалась сниженной в достоверно большей степени (табл. 3 и 5). Подобные различия, таким образом, связаны, по-видимому, не с глюкокортикоидной терапией, а обусловлены исходной выраженностью метаболических нарушений в костной ткани, имеющих место при ПБЦ и циррозе в исходе хронических вирусных гепатитов до пересадки печени. МПК у реципиентов до трансплантации печени в настоящей работе мы не определяли, однако остеопороз и остеопения осевого скелета в комбинации с остеопенией бедра у части пациентов были выявлены уже через 1 месяц после ОТП, что свидетельствовало о том, что костные потери возникли, по-видимому, до операции. Наши данные совпадают с данными литературы, согласно которым в течение 4–12 месяцев после ОТП потери МПК в осевом и периферическом скелете независимо от иммуносупрессивной терапии у реципиентов с циррозом печени в исходе холестатических заболеваний (в частности, у реципиентов с ПБЦ) выражены в значительно большей степени, чем у реципиентов с циррозом печени в исходе нехолестатических заболеваний [2, 7, 9]. Известно, что первичный билиарный цирроз – это аутоиммунное заболевание печени, которое поражает преимущественно женщин в возрасте от 20 до 60 лет. Более значительное снижение МПК во всех отделах скелета в группе реципиентов с ПБЦ, по нашим данным, может быть связано с тем, что ее составляли исключительно женщины, большая часть которых находилась в состоянии постменопаузы. Следует отметить, что часть женщин из других исследуемых групп также находилась в состоянии постменопаузы, однако возраст пациентов в группе с ПБЦ ( $54 \pm 5$  лет) был достоверно выше, чем у пациентов других групп ( $47 \pm 7$  лет и  $42 \pm 9$  лет; табл. 1). По данным некоторых авторов, женский пол и возраст пациентов относятся к факторам риска развития остеопороза до и после ОТП [1, 10, 14].

Таблица 5

**Минеральная плотность кости у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов (группа Б) в ранние и отдаленные сроки после ОТП**

МПК (Т-критерий)	≤ 12 мес. после ОТП Подгруппа Б1 (n = 3/5)	>12 мес. после АТП Подгруппа Б2 (n = 4/7)
Время после ОТП, мес.	$5,8 \pm 4,5^{\#}$	$22,7 \pm 7,4$
Метипред, мг	$2285 \pm 227^{xx}$	$3556 \pm 941$
L2–L4	$-1,46 \pm 1,28^{*x}$	$-0,77 \pm 1,0^{\#}$
Шейка бедра	$-0,98 \pm 0,43^{*xx}$	$-0,61 \pm 0,41$
Треугольник Варда	$-2,14 \pm 0,67^{*}$	$-1,64 \pm 0,62^{*}$
Трохантер	$-1,54 \pm 0,47^{*\#}$	$-0,56 \pm 0,70$

Примечание. \* – достоверные различия со здоровыми ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия между подгруппами Б1 и Б2 ( $p < 0,05$ ); x – достоверные различия между подгруппами Б1 и А1 ( $^{xx} - p < 0,05$ ;  $^x - p = 0,054$ ); # – достоверные различия между подгруппами А2 и Б2 ( $p < 0,03$ ).

Выполненное нами одномоментное исследование показало, что в сроки от 1 до 12 месяцев после пересадки печени и у реципиентов с ПБЦ, и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани в области и осевого, и периферического скелета. В литера-

В исследовании Mounach с соавт. показано, что у женщин с ПБЦ в возрасте 50–60 лет остеопороз встречается достоверно чаще (85%), чем у женщин с ПБЦ в возрасте 40–50 лет (39%) [14].

В отдаленные сроки после ОТП на фоне лечения такролимусом без метилпреднизолона костные потери и у реципиента с ПБЦ (A2<sub>3</sub>), и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов (подгруппа B2) были выражены в минимальной степени и локализовались либо в поясничных позвонках, либо в треугольнике Варда (табл. 4 и 5). Следует отметить, что костные потери и у пациента с ПБЦ, и у большинства (у 3 из 4) пациентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов со сроками после ОТП соответственно  $19 \pm 6$  и  $22,7 \pm 7,4$  месяца были минимальными, несмотря на то что монотерапию такролимусом они получали только на протяжении нескольких месяцев до обследования, а изначально находились на иммуносупрессии, включающей циклоспорин и метилпреднизолон, кумулятивные дозы которого составили соответственно 3281 и  $3556 \pm 941$  мг. Таким образом, наши данные, полученные на основании одномоментного исследования, свидетельствуют о том, что на фоне иммуносупрессии такролимусом без преднизолона в среднем через 1,5–2 года после пересадки печени у реципиентов ОТП наблюдается умеренное снижение МПК (до степени остеопении) только в поясничных позвонках или в треугольнике Варда. Вместе с тем подобная локализация костных потерь в отдаленные сроки после ОТП является, по-видимому, отражением длительного (до конверсии иммуносупрессивной терапии) приема глюкокортикоидов, оказывающих, как известно, свое действие преимущественно на губчатое вещество костной ткани. По данным ряда проспективных исследований, к концу 2-го года после пересадки печени МПК (преимущественно в аксиальном скелете) повышается независимо от этиологии цирроза и иммуносупрессивных схем, однако у реципиентов с ПБЦ темпы восстановления МПК ниже, чем у других реципиентов. В последующие годы, по данным этих же исследователей, МПК стабилизируется и остается либо в пределах нормальных значений, либо сниженной [7, 10, 12, 13]. Динамическое исследование, выполненное нами у 2 реципиентов с ПБЦ и у одного реципиента с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов через 4–7 месяцев и в последующем через 16–19 месяцев после ОТП, также показало, что МПК в поясничных позвонках или повышается, но остается сниженной, или нормализуется. Исследование МПК у 3 реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов в отдаленные сроки после ОТП (в среднем через 16 и 30 месяцев после операции) свидетельствовало о стабилизации кост-

ных потерь в области треугольника Варда. Вместе с тем присоединение глюкокортикоидов к иммуносупрессии такролимусом в отдаленные сроки после ОТП у реципиентов с ПБЦ сопровождалось, по нашим данным, снижением МПК преимущественно в поясничных позвонках и треугольнике Варда, а его выраженность определялась продолжительностью лечения метилпреднизолоном и его кумулятивными дозами. Непосредственная зависимость степени снижения МПК в осевом скелете от кумулятивных доз метилпреднизолона у реципиентов в отдаленные сроки после ОТП была установлена также и другими авторами [7, 13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У реципиентов с ПБЦ и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов, в отличие от реципиентов с заболеваниями печени другой этиологии, МПК после ОТП снижена в поясничных позвонках и в трех проксимальных отделах бедра. В ранние сроки после пересадки печени, несмотря на более низкие кумулятивные дозы метилпреднизолона, МПК в области осевого и периферического скелета у реципиентов с ПБЦ снижена в достоверно большей степени, чем у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов. Подобные различия связаны, по-видимому, не с иммуносупрессией, а с особенностями нарушения костного метаболизма у реципиентов с холестатическим и нехолестатическим циррозом печени, а также с половыми и возрастными особенностями реципиентов. В отдаленные сроки после ОТП на фоне иммуносупрессии такролимусом (без преднизолона) МПК у реципиента с ПБЦ умеренно снижена только в поясничных позвонках, а у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов – только в треугольнике Варда. Результаты исследования МПК в динамике также свидетельствуют о том, что на фоне иммуносупрессии такролимусом без преднизолона МПК в осевом и периферическом скелете и у реципиентов с ПБЦ и у реципиентов с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов в среднем через 1,5 года после ОТП повышается и в последующие годы остается стабильной (либо в пределах нормы, либо умеренно сниженной). У реципиентов с ПБЦ, получающих в отдаленные сроки после ОТП иммуносупрессию такролимусом в комбинации с метилпреднизолоном, МПК во всех отделах скелета значительно ниже, чем у пациентов, не получающих глюкокортикоиды. Выращенность снижения МПК в осевом и периферическом скелете у реципиентов с ПБЦ в отдаленные сроки после ОТП зависит от продолжительности терапии метилпреднизолоном и его кумулятивных доз.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bagur A., Mautalen C., Findor J. et al.* Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis // *Calcif Tissue Int.* 1998. Vol. 63 (5). P. 385–390.
2. *Carey E.J., Balan V., Kremers W.K., Hay J.E.* Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9 (11). P. 1166–1173.
3. *Cohen A., Shane E.* Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation // *Osteoporos Int.* 2003. Vol. 14 (8). P. 617–630.
4. *Collier J.* Bone disorders in chronic liver disease // *Hepatology.* 2007. Vol. 46 (4). P. 1271–1278.
5. *Compston J.E.* Osteoporosis after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9 (4). P. 321–330.
6. *Gasser R.W.* Cholestasis and metabolic bone disease – a clinical review // *Wien. Med. Wochenschr.* 2008. Vol. 158 (19–20). P. 553–557.
7. *Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M. et al.* Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // *Osteoporos Int.* 2000. Vol. 11 (5). P. 417–424.
8. *Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J. et al.* Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry // *Hepatology.* 2002. Vol. 36 (4 Pt 1). P. 895–903.
9. *Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J. et al.* Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism // *Liver Transpl.* 2004. Vol. 10 (5). P. 638–647.
10. *Guichelaar M.M., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E.* Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12 (9). P. 1390–1402.
11. *Guichelaar M.M., Schmoll J., Malinchoc M., Hay J.E.* Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors // *Hepatology.* 2007. Vol. 46 (4). P. 1198–1207.
12. *Hamburg S.M., Piers D.A., van den Berg A.P. et al.* Bone mineral density in the long term after liver transplantation // *Osteoporos Int.* 2000. Vol. 11 (7). P. 600–606.
13. *Mart G., Gomez R., Jodar E. et al.* Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen // *Osteoporos Int.* 2002. Vol. 13 (2). P. 147–150.
14. *Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G. et al.* Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // *J Bone Miner Metab.* 2008. Vol. 26 (4). P. 379–384.
15. *Ninkovic M., Love S.A., Tom B. et al.* High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation // *Calcif Tissue Int.* 2001. Vol. 69 (6). P. 321–326.

## СОЧЕТАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ С НАЛОЖЕНИЕМ ДИСТАЛЬНОГО СПЛЕНО-РЕНАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО АНАСТОМОЗА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Пиминова Т.А., Сальмайер А.А., Шраер Т.И., Путинцев А.М., Семина С.А., Галковский Н.К., Луценко В.А.

ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемеровский центр трансплантации, Кемерово

Предложен способ хирургического лечения сахарного диабета 1-го типа (СД) – трансплантация трупной почки (ТП) в сочетании с наложением дистального сплено-рентального венозного анастомоза (Шраер Т.И.). Подобная операция выполнена у 3 больных СД с диабетической нефропатией (ДН) в азотемической стадии ХПН. Выявлено, что предложенный способ хирургического лечения ДН, осложненной хронической почечной недостаточностью (ХПН), устраняет ДН и положительно влияет на течение нейропатии и ангиопатии.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, дистальный сплено-рентальный венозный анастомоз, хроническая почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, нейропатия

## KIDNEY TRANSPLANTATION AND DISTAL SPLENORENAL VENOUS ANASTOMOSIS IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Piminova T.A., Salmayer A.A., Shraer T.I., Putincev A.M., Syomina S.A., Galcovsky N.K., Lucenko V.A.

Regional clinical hospital, Center of kidney transplantation, Kemerovo

A cadaveric kidney transplantation (KT) combined with distal venous splenorenal anastomosis is suggested as the surgical method for type 1 diabetes treatment (Shraer T.I.). This kind of operation was performed in 3 patients with the late stage of diabetic nephropathy (plasma creatinine 0,35–0,49 mmol/l). The results of our analysis showed positive influence of the above mentioned surgical treatment, reflect on the diabetes nephropathy, neuropathy and angiopathy.

*Key words:* kidney transplantation, distal splenorenal venous anastomosis, end-stage renal disease, diabetic nephropathy, neuropathy

### ВВЕДЕНИЕ

По данным Diabetes control and Complication Trial Research Group (1993), у 50% больных сахарным диабетом 1-го типа (СД) через 20 лет от начала заболевания развиваются вторичные осложнения в различных сочетаниях и у 30% пациентов диагностируется терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). Симультанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТППЖЖ) является наиболее предпочтительным методом лечения СД с ДН [4, 16, 17]. Однако наиболее распространенным методом лечения терминальной ХПН у

больных СД является трансплантация почки (ТП). Между тем наличие микро- и макроангиопатий, множественных проявлений автономной и периферической нейропатий обуславливают повышенную заболеваемость и смертность больных СД после ТП [13, 19]. В этих условиях одной из проблем у больных СД после ТП является разработка методов их медицинской реабилитации. В 1987 году впервые в клинической практике применен хирургический метод лечения СД, при котором венозная кровь, оттекающая от поджелудочной железы, направляется в системный кровоток путем наложения дис-

Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.

**Контакты:** Пиминова Татьяна Анатольевна. Тел. (384) 72-23-10, e-mail: tapim@mail.ru

тального сплено-ренального венозного анастомоза (ДСРВА) – операция депортализации поджелудочного кровотока [3]. По мнению авторов, положительный эффект от операции объясняется спазмолитическим эффектом глюкагона, поступающего в системный кровоток.

Нами предложен способ хирургического лечения СД – ТП в сочетании с наложением ДСРВА (патент на изобретение № 2325123). В тех случаях, когда СТПЖЖ выполнить невозможно, вариантом лечения может быть применение разработанного метода лечения. Целью исследования является изучение влияния предложенного метода хирургического лечения ДН, осложненной ХПН, на течение нейропатии, ангиопатии и ДН.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Кемеровском центре трансплантации органов с 2006 года выполнено 3 операции сочетанной ТП с ДСРВА. Первым этапом накладывался ДСРВА по разработанной в Центре методике. Хирургический доступ – верхнесрединная лапаротомия. После завершения анастомоза из дополнительного доступа в подвздошной области проводилась ТП.

Пациентами явились 3 больных СД с ДН в азотемической стадии ХПН. Во всех случаях к моменту операции кроме ДН имелись нейропатия и микроангиопатия с присущими им проявлениями. Длительность заболевания, динамика течения СД и его осложнений у данных больных представлены в табл. 1.

Для оценки нейропатии до и после операции были использованы шкалы нейропатического симптоматического счета / нейропатического дисфункционального счета (НСС/НДС) и результаты электронейромиографии (ЭМГ); для оценки микроциркуляции нижних конечностей определялось транскутанное насыщение кислородом тканей стоп с помощью закрытых электродов Кларка (аппарат TCM-400, RADIOMETER, Дания).

Всем больным проводилась четырехкомпонентная иммуносупрессия (симулект, преднизолон, майфортрик, сандиммун-неорал).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Приводим краткие описания случаев.

*Больной Б., 27 лет, болен СД 1-го типа с 9-месячного возраста. Течение заболевания тяжелое, сопровождающееся развитием частых гипогликемических ком.*

*При поступлении в стационар клинический диагноз: СД, тяжелый, декомпенсированный. ДН, стадия ХПН, нефротический синдром. ДР 3-й степени. Периферическая сенсорно-моторная полинейропатия, автономная кардиоваскулярная нейропатия. Вестибуло-атактический синдром. Жировой гепатоз. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Симптоматическая АГ. Анемия легкой степени тяжести сложного генеза.*

*Одним из ведущих осложнений, проявляющим себя выраженной клинической картиной, была периферическая полинейропатия. Последняя выражалась в зябкости рук и ног, периодическими судорогами в икроножных мышцах, постоянным болевым синдромом средней степени выраженности в стопах и значительным снижением мышечной силы в ногах – пациент самостоятельно не передвигался.*

*01.06.06 выполнено наложение ДСРВА с ТП.*

*В послеоперационном периоде отмечалось транзитное повышение уровня диастазы на 2–3-и сутки. Проводилась терапия контрикалом 100 тыс. ед./сут., октреотидом 0,1 мг × 3 раза/сут. На фоне проводимой терапии уровень диастазы нормализовался к 5-м суткам. Отсроченная функция трансплантата со снижением уровня креатинина до нормальных значений (0,14 ммоль/л) к 17-м суткам. На 14-е сутки по данным биопсии диагностирован острый криз отторжения 1Б, который был успешно купирован проведенной пульс-терапией стероидными гормонами в дозе 1250 мг.*

*С первых послеоперационных дней отмечено уменьшение проявлений периферической полинейропатии со стороны верхних и нижних конечностей (исчезли зябкость рук и ног, болевой синдром, судороги); в последующем наблюдались меньшая шаткость походки и увеличение мышечной силы – больной начал самостоятельно ходить.*

Таблица 1

Динамика развития осложнений у больных СД

Возраст, лет	Стаж СД, лет	Длительность имеющихся осложнений, лет							
		Полинейропатия	СДС	ДР	ДН	АГ	Анемия	ХПН	НС
25	14	1	–	10	7	6	7	6	5 мес.
45	33	4	1	10	5	1	2	2	–
27	26	7	2	12	12	6	1	6	8 мес.

Примечание. СД – сахарный диабет, СДС – синдром диабетической стопы, ДР – диабетическая ретинопатия, ДН – диабетическая нефропатия, АГ – артериальная гипертония, ХПН – хроническая почечная недостаточность, НС – нефротический синдром.



Выписан с удовлетворительной функцией трансплантата (креатинин крови 0,14 ммоль/л, СКФ 98,7 мл/мин, протеинурия 0,3 г/сут, альбумин крови 41%) через 1,5 месяца после операции. По результатам шкал НСС/НДС, ЭМГ и данным исследования насыщения тканей кислородом имелась положительная динамика.

В течение 1,5 года функция трансплантационной почки сохранялась стабильно удовлетворительной (уровень креатинина 0,16 ммоль/л, протеинурия 0,2–0,3 г/сут). В дальнейшем у больного появились рецидивирующие гнойники мягких тканей лица и ног, что потребовало снижения иммуносупрессии, на фоне чего наступило постепенное угасание функции трансплантата – через 2 года после ТП с ДСРВА больному выполнена трансплантэктомия и начато лечение программным гемодиализом. В настоящее время срок наблюдения после ТП и ДСРВА составляет 2 года 10 месяцев, с момента начала лечения гемодиализом – 10 месяцев. При этом перед началом лечения гемодиализом конечности оставались теплыми, зябкости в ногах не было, проявления вестибулопатии не нарастали, мышечная сила и способность ходить сохранялись. Проявления нейропатии и ангиопатии при использовании указанных методов исследования оставались стабильными. Эти же эффекты сохраняются и сейчас.

Больная Ш., 25 лет, больна СД с 11 лет. Течение заболевания тяжелое, сопровождающееся частым развитием случаев кетоацидоза.

При поступлении в стационар клинический диагноз: СД, тяжелый, декомпенсированный. ДН, стадия ХПН, нефротический синдром. ДР 3-й степени. Дистальная сенсорно-моторная полинейропатия. Автономная кардиоваскулярная нейропатия. Симптоматическая АГ. Анемия легкой степени тяжести сложного генеза.

01.02.07 выполнено наложение ДСРВА с ТП.

В послеоперационном периоде отмечалось транзиторное повышение уровня диастазы на 2–7-е сутки. Проводилась терапия контрикалом 100 тыс. ед./сут, октреотидом – 0,1 мг × 3 раза/сут. Стабилизация уровня диастазы к 7-м суткам. Первичная функция трансплантата: снижение уровня креатинина до нормальных значений (0,12 ммоль/л) к 5-м суткам. С первых послеоперационных дней отмечено уменьшение проявлений периферической полинейропатии со стороны верхних и нижних конечностей (исчезли зябкость рук и ног, судороги, улучшилась тактильная чувствительность); субъективно отмечалось улучшение зрительных ощущений.

Выписана с удовлетворительной функцией трансплантата (креатинин крови 0,09 ммоль/л, СКФ 76,3 мл/мин, протеинурия 0,2 г/сут, альбумин

крови 38%) через 1,5 месяца после операции. По результатам шкал НСС/НДС, ЭМГ и данным исследования насыщения тканей кислородом имелась положительная динамика.

Срок наблюдения на апрель 2009 года – 2 года 2 месяца: функция трансплантата стабильно удовлетворительная, субъективно явления периферической полинейропатии и ретинопатии не усиливаются, что подтверждается данными неврологического исследования, ЭМГ; усугубления ангиопатии нет, о чем свидетельствуют показатели транскутанного насыщения кислородом.

Больная Ю., 45 лет, больна СД с 12 лет. Выраженное ухудшение состояния с 2005 года с прогрессированием ХПН, анемии.

При поступлении в стационар клинический диагноз: СД, тяжелый, декомпенсированный. ДН, стадия ХПН. ДР 3-й степени. Дистальная сенсорно-моторная полинейропатия. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Автономная кардиоваскулярная нейропатия. Симптоматическая АГ. Анемия легкой степени тяжести сложного генеза.

25.04.07 выполнено наложение ДСРВА с ТП.

Первичная функция трансплантата: снижение уровня креатинина до нормальных значений (0,12 ммоль/л) к 4-м суткам. С первых суток после операции отмечено уменьшение проявлений периферической полинейропатии со стороны верхних и нижних конечностей (исчезли зябкость рук и ног, судороги, парестезии).

Выписана с нормальной функцией трансплантата (креатинин крови 0,07 ммоль/л, СКФ 80 мл/мин, протеинурии нет, альбумин крови 39%) через 40 дней после операции. По результатам шкал НСС/НДС, ЭМГ и данным исследования насыщения тканей кислородом имелась положительная динамика.

Через 6 месяцев больная госпитализирована с флегмоной правой стопы. Источником флегмоны явилась инфицированная рана 5-го пальца правой стопы. В течение 2 недель после появления инфицированной раны больная занималась самолечением. Несмотря на активную хирургическую тактику и интенсивную терапию при поступлении в стационар, наступила генерализация инфекции с развитием множественных септикопиемических очагов (печень, селезенка) и смерть больной. Функция трансплантата на протяжении всего периода лечения оставалась стабильно удовлетворительной.

Результаты лабораторных показателей, отражающих почечную функцию до и после операции у 3 описанных больных, представлены в табл. 2.

В табл. 3 продемонстрированы результаты оценки нейропатии по шкалам НДС/НСС, данным ЭМГ до и после операции.

Таблица 2

**Лабораторные показатели почечной функции до и после операции**

Показатель \ Пациент	1-й случай		2-й случай		3-й случай	
	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА
Креатинин крови, ммоль/л	0,49	0,14	0,35	0,09	0,42	0,07
СКФ, мл/мин	14,7	98,7	23	76,3	21,6	80
Альбумин крови, г/л	31,2	41	30,5	38	37,6	39
Протеинурия, г/сут	4,6	0,3	3,5	0,2	0,5	нет

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТП – трансплантация почки, ДСРВА – дистальный сплено-ренальный венозный анастомоз.

Таблица 3

**Оценка выраженности полинейропатии до и после операции**

Оценка нейропатии \ Пациент	1-й случай		2-й случай		3-й случай	
	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА
По шкалам НСС/НДС, баллы	7/14,5 – выраженная	3/10 – умеренно выраженная	3/5 – умеренно выраженная	1/2 – минимально выраженная	7/14 – выраженная	3/10 – умеренно выраженная
ЭМГ	Выраженная	Умеренно выраженная	Умеренно выраженная	Минимально выраженная	Умеренно выраженная	

Примечание. НСС/НДС – шкалы нейропатического симптоматического счета / нейропатического дисфункционального счета, ТП – трансплантация почки, ДСРВА – дистальный сплено-ренальный венозный анастомоз, ЭМГ – электромиография.

Как видно из таблицы, во всех наблюдениях уменьшились субъективные жалобы, отраженные в шкале НСС, что подтверждается данными объективного неврологического обследования (шкала НДС) и в двух случаях результатами ЭМГ. В одном случае проявления нейропатии, регистрируемые ЭМГ, были одинаковыми до и после операции.

Насыщение кислородом тканей, отражающее изменения, происходящие на уровне микроциркуляции стопы, улучшилось после операции во всех наблюдениях в большей или меньшей степени (табл. 4).

Успешная СТППЖЖ с достигнутой нормогликемией способствует нормализации метаболических процессов, регрессу диабетической нейропатии, ретинопатии и защите трансплантированной почки от диабетического поражения [9, 11, 15, 18].

К 2006 году, по данным International Pancreas Transplant Registry, в мире выполнено 24 974 подобные операции [10]. В нашей стране подобная программа лечения ДН не получила должного распространения. Нехватка донорских органов, сложности получения донорского материала, проблемы с донорством сдерживают ее реализацию. Использование островковых клеток поджелудочной железы не решает проблему инсулинонезависимости. Сложности получения достаточного количества жизнеспособных клеток, дороговизна, ограниченный срок функционирования и отсутствие полной инсулинонезависимости сдерживают их применение [6, 8, 14]. Между тем при ТП устраняется только ДН, а проблема лечения СД остается. Этому способствуют и стероидные гормоны, используемые в базовой иммуносупрессии. По данным Г.М. Данович

Таблица 4

**Насыщение кислородом тканей стопы до и после операции**

Показатель \ Пациент	1-й случай		2-й случай		3-й случай	
	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА	До ТП + ДСРВА	После ТП + ДСРВА
ТсрО <sub>2</sub> ПС, мм рт. ст.	35	45	55	70	40	50
ТсрО <sub>2</sub> ЛС, мм рт. ст.	35	45	50	70	40	50

Примечание. ТП – трансплантация почки, ДСРВА – дистальный сплено-ренальный венозный анастомоз, ТсрО<sub>2</sub> – транскутанное напряжение кислорода, ПС – правая стопа, ЛС – левая стопа.

(2004), в течение трехлетнего наблюдения после ТП у 30% реципиентов выполнена ампутация нижней конечности, а явления диабетической нефропатии в почечном трансплантате выявлены уже через 2 года после ТП. Неудовлетворенность имеющимися результатами лечения способствует поиску новых способов, направленных на улучшение этих результатов.

Анализ результатов операции наложения ДСРВА у 215 больных СД, применяемой в нашем центре с 1987 года, показал, что данный метод лечения позволяет стабилизировать течение СД, а появление и прогрессирование осложнений СД отодвигается на многие годы [5]. Положительный эффект связан со спазмолитическим действием глюкагона, поступающего в системный кровоток: снижается периферическое сопротивление и улучшается микроциркуляция [1]. На этих данных базировалось наше решение дополнить ТП наложением ДСРВА, который выполняется первым этапом. Полагаем, что такая последовательность обеспечивает благоприятные условия для функции донорской почки сразу после включения ее в кровоток. Во всех случаях получен положительный эффект от наложения ДСРВА. По данным шкалы НСС, отражающей субъективные жалобы больного, количество баллов до операции у наших больных было 7–3–7 и после операции снизилось до 3–1–3 соответственно. Также уменьшилось количество баллов по шкале НДС, отражающей неврологический дефицит нижних конечностей: до операции 14,5–5–14 и после операции 10–2–10 соответственно. Если до операции по количеству баллов шкал НСС/НДС полинейропатия оценивалась как выраженная, умеренно выраженная, выраженная, то после операции степень нейропатии снизилась до умеренно выраженной, минимально выраженной, умеренно выраженной соответственно. По данным ЭМГ в одном случае степень нейропатии снизилась с выраженной до умеренно выраженной, в одном – с умеренно выраженной до минимально выраженной и в одном – степень нейропатии не изменилась (осталась стабильно умеренно выраженной). Степень выраженности нейропатии до и после операции у каждого больного соответствовала показателям насыщения кислородом тканей стопы. Так, при изменении степени нейропатии с выраженной до умеренно выраженной у двух больных насыщение тканей кислородом правой/левой стопы улучшилось с 35/35 и 40/40 до 45/45 и 50/50 мм рт. ст. соответственно. А при уменьшении нейропатии с умеренно выраженной до минимально выраженной насыщение тканей кислородом увеличилось с 55/50 до 70/70 мм рт. ст. Отмечено, что при большей длительности заболевания имелась более выраженная нейропатия, меньшее насыщение тканей кислородом и присутствовал

синдром диабетической стопы. Степень положительного эффекта от наложения ДСРВА зависит от выраженности микроангиопатии: при глубоком поражении микроциркуляторного русла из-за отсутствия функциональных резервов действие глюкагона будет менее выраженным. У больной с меньшим стажем СД, меньшей длительностью и выраженностью полинейропатии и отсутствием синдрома диабетической стопы получен более выраженный положительный эффект от операции, что подтверждается увеличением насыщения тканей кислородом на 40%, против 25 и 28,4% в двух других случаях.

В терминальной стадии ХПН у больных СД проявления нейро- и ангиопатии обусловлены как наличием диабета, так и уремической интоксикацией. Между тем, эффект операции ДСРВА у больного после удаления трансплантата сохраняется, о чем свидетельствует насыщение тканей кислородом, отсутствие зябкости ног, сохранение элементов чувствительности в ногах, а также стабильная оценка ангиопатии и нейропатии по шкалам НСС/НДС. В данном случае отсутствие нарастания явлений нейропатии вопреки появлению уремии на фоне угасания функции трансплантата свидетельствует, что положительный эффект связан именно с операцией ДСРВА, а не с уремической интоксикацией.

При ДН тяжесть состояния пациента определяется не только ХПН, но и наличием других осложнений СД, связанных с микро-, макроангиопатиями, нейропатиями, прогрессирование которых определяет исход заболевания и результаты ТП.

Последние годы появились публикации о раннем применении ТП или СТППЖЖ, когда трансплантация носит упреждающий характер, до развития тяжелых осложнений СД и/или ХПН [12, 16, 17]. Мы поддерживаем такой опережающий подход к лечению ДН, направленный на предотвращение прогрессирования осложнений СД и их регресс, что позволяет улучшить результаты ТП. Всем представленным больным ТП выполнена в азотемической стадии ХПН (креатинин крови составил от 0,3 до 0,49 ммоль/л), тем не менее двое из трех больных имели тяжелую полинейропатию, ангиопатию и синдром диабетической стопы (СДС). В этих случаях появление и прогрессирование гнойных осложнений привело к утрате трансплантата: в одном случае наступила смерть с функционирующим трансплантатом на фоне сепсиса; в другом случае невозможность проведения адекватной иммуносупрессии в связи с постоянно рецидивирующими гнойниками стоп привела к угасанию функции трансплантата. В обоих случаях СДС стал причиной потери трансплантата, причем в одном из них – с летальным исходом. В связи с этим считаем, что наличие СДС является противопоказанием для ТП.

## ВЫВОДЫ

1. Представленный способ хирургического лечения устраняет ДН, оказывает благоприятное воздействие на течение ангио- и нейропатии.
2. ТП в сочетании с наложением ДСРВА должна выполняться на ранней стадии ХПН и до развития СДС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абалмасов В.Г.* Изменение функционального состояния сердца после депортализации венозного кровотока поджелудочной железы (дистальный спленоренальный анастомоз): Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1990. 133 с.
2. *Данович Г.М.* Руководство по трансплантации почки / Пер. с англ. Тверь: Триада, 2004. 472 с.
3. *Гальперин Э.И., Шраер Т.И., Дюжева Т.Г. и др.* Экспериментальное обоснование и первый клинический опыт хирургического лечения сахарного диабета // Хирургия. 1987. № 2. С. 64–70.
4. *Тарабарко Н.В., Новиков В.К., Ржевская О.Н. и др.* Хирургическое лечение сахарного диабета // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2006. № 2. С. 23–30.
5. *Чехлова Л.А.* Отдаленные результаты и качество жизни у больных сахарным диабетом 1-го типа после операции депортализации поджелудочного кровотока: Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2000. 143 с.
6. *Шумаков В.И., Скалецкий Н.Н.* Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы в лечении сахарного диабета // Вестник трансплант. и искусств. органов. 1999. № 1. С. 22–27.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 977.
8. *Lacy P.E.* Islet transplantation in diabetes mellitus // *Diabetes.* 1990. Vol. 11. № 4. P. 1–3.
9. *Morrel P., Sutherland D.E., Almond P.S. et al.* Assessment of renal function in type 1 diabetic patients after kidney, pancreas, or combined kidney-pancreas transplantation // *Transplantation.* 1991. Vol. 51. P. 1184.
10. *Morris P.J.* Kidney transplantation. Principles and practice. N.Y., 2008. 761 p.
11. *Navarro X., Sutherland D.E., Kennedy W.R.* Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy // *Ann Neurol.* 1997. Vol. 42. P. 727.
12. *Piccoli G.B., Mezza E., Picciotto G. et al.* The grafted kidney takes over disappearance of the nephrotic syndrome after preemptive pancreas-kidney and kidney transplantation in diabetic nephropathy // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. № 4. P. 627–630.
13. *Rodriguez J.A., Cleries M., Vela E. et al.* Diabetic patients on renal replacement therapy: analysis of Catalan Registry data // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. Vol. 12. P. 2501–2509.
14. *Shapiro A.M., Lakey J.R.T., Ryan E.A. et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid free immunosuppressive regimen // *New England Journal of Medicine.* 2000. Vol. 343. P. 230–238.
15. *Solders G., Tyden G., Persson A. et al.* Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy: a follow-up study 4 year after combined pancreatic and renal transplantation // *Diabetes.* 1992. Vol. 41. P. 946.
16. *Stratta R.J., Taylor R.J., Lowell L.A. et al.* Preemptive combined pancreas-kidney transplantation: is earlier better? // *Transplant Proc.* 1994. Vol. 26. P. 422–424.
17. *Stratta R.J.* Effect of waiting time and dialysis on outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients // *Transplant Proc.* 1997. Vol. 29. P. 3598–3599.
18. *Sutherland D.E.* Effect of pancreas transplants on secondary complications of diabetes: review of observations at a single institution // *Transplant Proc.* 1992. Vol. 24. P. 859.
19. *Jacobs C.* Optimal treatment strategies in end-stage renal failure. N.Y., 2002. 311 p.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАДИЕНТНОЙ И АКТИВНОЙ РЕАБСОРБЦИИ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ

*Ермакова И.П., Бузулина В.П., Бородулин И.Э., Пронченко И.А., Томилина Н.А.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

На материале исследования 103 здоровых добровольцев проанализировано соотношение между минутными экскрециями кальция и натрия из 1 л клубочкового фильтрата (CaE/GFR, NaE/GFR) при NaE/GFR от 0,1 до 9,71 ммоль/л. Установлено, что соотношение описывается асимптотической кривой с  $r^2 = 0,54$ ;  $Y_x = 0,06 [1 - \exp(-x/2,34)]$ . Построена номограмма с доверительными интервалами (95%). Исходя из физиологических данных о двух механизмах реабсорбции кальция – градиентном (ГР) по градиенту, создаваемому реабсорбцией натрия, и активном (АР), – предложено на основе номограммы анализировать их состояние: ГР – на основании величины NaE/GFR, а АР – на основании направленности и степени отклонений от кривой у здоровых. Предложено количественно оценивать состояние АР реабсорбции кальция на основании Т-критерия (у здоровых  $-1,75 - +2,15$ ). Проанализировано состояние ГР и АР у 236 реципиентов трансплантированной почки.

*Ключевые слова: кальций, канальцевая реабсорбция кальция, трансплантация почки*

## ELABORATION OF METHOD FOR GRADIENT AND ACTIVE CALCIUM RENAL REABSORPTION DEFINITION FOR FUNCTIONAL ESTIMATION OF TRANSPLANTED KIDNEY

*Yermakova I.P., Buzulina V.P., Borodulin I.E., Pronchenko I.A., Tomilina N.A.*

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

The dependence between minute calcium and sodium excretion from 1 L glomerular filtrate (CaE/GFR; NaE/GFR) with NaE/GFR from 0,1 to 9,71 mmol/l GFR was studied in 103 health volunteers. There was received asymptotique curve with  $r^2 = 0,54$ ;  $Y_x = 0,06 [1 - \exp(-x/2,34)]$ . The nomogram with confidence intervals of 95% was built. On the basis of renal physiology it was offered differentiate gradual (to electrochemical gradiate created by sodium reabsorbtion) and active calcium reabsorbtion. It was assumed that gradual calcium reabsorbtion is equal to sodium reabsorbtion and may be estimate by NaE/GFR, CNa/GFR. We considered that active calcium reabsorbtion is normal if the correlation between CaE/GFR and NaE/GFR is inside being decreased if the correlation is higher and increased if the correlation is lower probable intervals. We proposed T-score CaE/GFR as the quantative parameter of active calcium reabsorbtion. It varied in health volunteers from  $-1,74$  to  $+2,15$ . The method was applied in 236 recipients of allotransplanted kidney.

*Key words: calcium, chanel calcium reabsorbtion, kidney transplantation*

Исследование функционального состояния пересаженной почки, и в частности процессов канальцевой реабсорбции, является основой неинвазивной диагностики структурных изменений в почечном трансплантате. При сохраненном гомеостазе каль-

ция состояние канальцевой реабсорбции кальция в современной литературе оценивают на основании его экскретируемой фракции [7]. Вместе с тем канальцевая реабсорбция кальция обеспечивается двумя процессами – пассивным и активным [11]. Со-

*Статья поступила в редакцию 10.10.09 г.*

**Контакты:** Ермакова Инна Петровна, ст. науч. сотр. лабораторно-диагностического отделения.

**Тел.:** (499) 190-24-30, **e-mail:** lab\_transpl\_nii@mail.ru

гласно постулатам физиологии почки, реабсорбция кальция: 1) в проксимальном канальце осуществляется исключительно по электрохимическому градиенту, создаваемому активной реабсорбцией натрия, в результате чего к концу проксимального канальца концентрация кальция в первичной моче остается такой же, как и в клубочковом ультрафильтрате; 2) в петле Генле является активной и не зависит от реабсорбции натрия; 3) в дистальном канальце складывается из пассивной, осуществляемой по электрохимическому градиенту, создаваемому реабсорбцией натрия, и активной, не связанной с реабсорбцией натрия, а гормонально регулируемой [7, 11]. Таким образом, градиентная реабсорбция кальция локализуется в проксимальном и дистальном канальцах, а активная – в петле Генле и в дистальном канальце. Вместе с тем методов отдельной количественной оценки состояния градиентной и активной реабсорбции кальция у человека в доступной нам литературе найти не удалось.

Целью работы явилась разработка методов количественной оценки градиентной и активной реабсорбции кальция у здорового человека и их применение в трансплантологии.

Задачи работы: 1) установить закономерность взаимосвязи между экскрецией кальция и натрия при большом диапазоне экскреции натрия у здорового человека и получить ее математическое выражение с доверительными интервалами; 2) разработать математические методы количественной оценки градиентной и активной реабсорбции кальция и 3) сопоставить информативность общепринятого и разработанных в настоящем исследовании методов оценки канальцевой реабсорбции кальция аллотрансплантированной почкой при ее удовлетворительной функции, хроническом отторжении и нефротоксичности циклоспорина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реабсорбцию кальция и натрия исследовали у 103 здоровых добровольцев в возрасте 20–40 лет без признаков заболеваний почек, находящихся на свободном режиме потребления кальция и натрия, а также у 236 реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП) в возрасте от 13 до 57 лет в сроки от 1 до 147 месяцев после операции с нормальной концентрацией кальция в сыворотке крови и в ее ультрафильтрате. 183 реципиента были с удовлетворительной функцией трансплантата (УФТ), 34 – с хроническим отторжением (ХОТ) и 19 – с циклоспориновой нефротоксичностью (ЦиА-нт). 118 реципиентов получали трехкомпонентную (циклоспорин, преднизолон, азатиоприн) и 118 – двухкомпонентную (преднизолон и азатиоприн) иммуносупрессию. Характеристика здоровых

добровольцев и реципиентов аллотрансплантированной почки представлена в таблице.

В двух утренних одночасовых порциях мочи и в сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации кальция на атомноабсорбционном спектрофотометре ИЛ-151 (Instrumentation Laboratory, США), натрия – на пламенном фотометре ИЛ-743 (Instrumentation Laboratory, США) и креатинина – фотометрически кинетическим методом на биохимическом анализаторе RA-2000 (Technikon, США). Концентрацию кальция определяли также в полученном анаэробно ультрафильтрате сыворотки крови [10]. Исходя из соответствующих концентраций и минутного диуреза, рассчитывали минутную экскрецию кальция (CaE), натрия (NaE) и клиренс креатинина (GFR). Для оценки состояния суммарной реабсорбции кальция и натрия общепринятыми методами рассчитывали минутную экскрецию кальция и натрия из 1 литра клубочкового фильтрата (CaE/GFR и NaE/GFR) и их экскретируемые фракции (CCa/GFR и CNa/GFR).

Кривую, описывающую бивариантную зависимость, подбирали на основании максимального квадрата коэффициента корреляции и минимального 95% доверительного интервала с помощью программы ТВС (США). Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе EPISTAT (США). Групповые результаты по всем исследуемым параметрам представляли в виде средней  $\pm$  среднееквадратичное отклонение от средней ( $M \pm SD$ ). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные обследования 103 здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что экскреция натрия из 1 л клубочкового фильтрата у них колеблется в широких пределах. Соотношение между экскрецией кальция и натрия из 1 л клубочкового фильтрата при большом диапазоне экскреции натрия у здоровых отражает рис. 1. Аналогичное соотношение между этими переменными, как оказалось, имеет место и у 125 онкологических больных с нормокальциемией без поражения почек на фоне в/в инфузии 0,9% раствора хлорида натрия в объеме 1–1,5 л [9], в связи с чем результаты этого исследования были также использованы нами в дальнейшем анализе. Математический анализ показал, что между экскрецией кальция и натрия из 1 л клубочкового фильтрата у здоровых и онкологических больных с нормокальциемией и сохранной функцией почек наблюдается экспоненциальная зависимость, описываемая уравнением  $Y_x = a [1 - \exp(-x/b)]$  с квадратом коэффициента корреляции 0,54;  $a = 0,06$ ;  $b = 2,34$ .

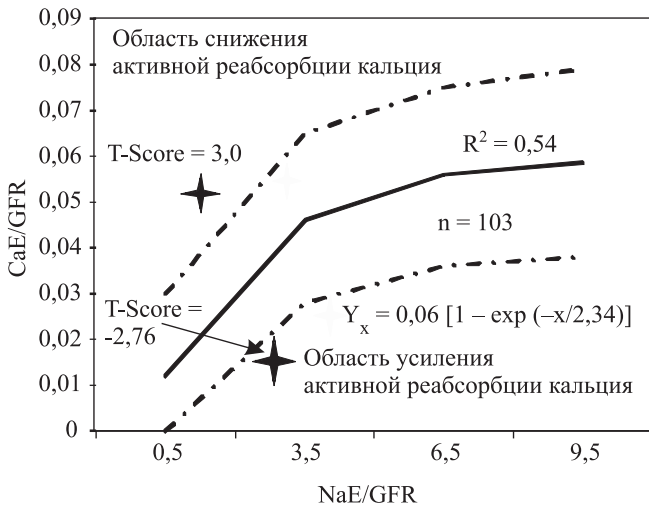


Рис. 1. Номограмма зависимости экскреции кальция от экскреции натрия с доверительными интервалами 95%

Такой характер кривой свидетельствует о том, что у здоровых в условиях повышенного потребления натрия прогрессивное снижение его реабсорбции и увеличение экскреции более 2 ммоль/л клубочкового фильтрата сопровождается снижением экскреции кальция, и суммарная реабсорбция кальция, таким образом, преобладает над реабсорбцией натрия. У здоровых величина суммарной реабсорбции кальция находится в пределах доверительных интервалов, включающих 95% экспериментальных значений, и состоит из суммы градиентной и активной реабсорбции [11]. Поскольку градиентная реабсорбция кальция (в проксимальных и частично в дистальных канальцах) осуществляется по электрохимическому градиенту, создаваемому реабсорбцией натрия, о ее состоянии можно, как нам представляется, судить по величине  $CNa/GFR$ , отражающей состояние реабсорбции натрия. В свою очередь, оценить состояние активной реабсорбции кальция, по нашему мнению, можно на основании отклонений в соотношении между экскрецией кальция и

натрия от описанной кривой. Величина отклонения этого соотношения в пределах доверительных интервалов будет указывать на нормальную активную реабсорбцию кальция, выше кривой – на снижение, а ниже кривой – на усиление активной реабсорбции кальция. Для количественной характеристики отклонений в активной реабсорбции кальция мы использовали Т-критерий, применяемый для оценки отклонений от нормы некоторых биохимических показателей [8]. Т-критерий – это количество стандартных отклонений, на которое индивидуальное значение  $CaE/GFR$  отклонялось от среднего значения  $CaE/GFR$  у здоровых при данной величине экскреции натрия. Вычисление производилось следующим образом: из конкретного значения  $CaE/GFR$  вычиталось среднее значение  $CaE/GFR$  в группе здоровых при данном значении  $NaE/GFR$ , и полученная разность делилась на одно стандартное отклонение  $CaE/GFR$  у здоровых. Оказалось, что у здоровых Т-критерий  $CaE/GFR$  колеблется от  $-1,74$  до  $2,18$  и составляет в среднем  $0,22 \pm 0,98$ . Величина Т-критерия  $CaE/GFR$  при доверительной вероятности 95% менее  $-1,74$  свидетельствует об усилении, а более  $2,18$  – об ослаблении активной реабсорбции кальция.

Применение разработанного нами метода оценки состояния активной и градиентной реабсорбции кальция в клинике позволило получить дополнительную информацию о состоянии канальцевого транспорта кальция. В частности, у большинства больных после аллотрансплантации почки выявлен дефект реабсорбции натрия (снижение  $CNa/GFR$ , таблица), свидетельствующий также и о снижении градиентной реабсорбции кальция [1–6]. Кроме того, оказалось, что степень дефекта градиентной реабсорбции кальция не зависит от характера иммуносупрессии и выражена больше при ХОТ, чем при УФТ (рис. 2, табл.). В то же время в отличие от ХОТ у подавляющего числа реципиентов с

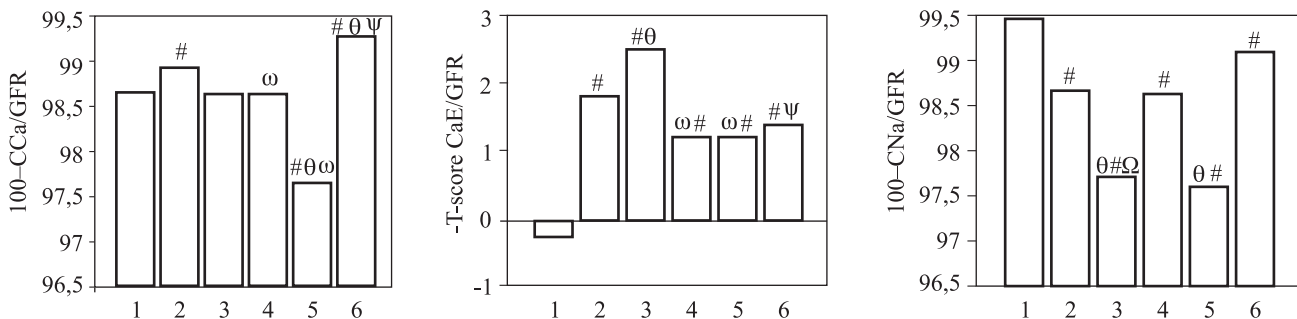


Рис. 2. Градиентная ( $100-CNa/GFR$ ), активная ( $-T-score CaE/GFR$ ) и суммарная ( $100-CCa/GFR$ ) реабсорбция кальция у здоровых (1), а также реципиентов аллотрансплантированной почки на фоне удовлетворительной функции трансплантата (2 – трехкомпонентная терапия; 4 – двухкомпонентная терапия); хронического отторжения (3 – трехкомпонентная терапия, 5 – двухкомпонентная терапия) и нефротоксичности циклоспорина (6). Условные обозначения: # – достоверное отличие от группы здоровых;  $\theta$  – достоверное отличие от удовлетворительной функции трансплантата;  $\omega$  – достоверное отличие от трехкомпонентной терапии;  $\psi$  – достоверное отличие от ХОТ;  $\Omega$  – достоверное отличие от нефротоксичности ЦиА

Таблица

**Показатели гомеостаза и функционального состояния ( клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции кальция и натрия) трансплантированной почки**

Параметры	УФТ		ХОТ		ЦиА-нт	Здоровые
	ЦиА (+)	ЦиА (-)	ЦиА (+)	ЦиА (-)		
Возраст, годы	От 16 до 57 n = 78	От 13 до 54 n = 105	От 17 до 45 n = 21	От 18 до 50 n = 14	От 20 до 42 n = 19	От 18 до 40 n = 103
Рсг	0,1 ± 0,02 n = 78	0,1 ± 0,02 n = 105	0,26 ± 0,01** n = 21	0,24 ± 0,05** n = 14	0,18 ± 0,04** n = 19	0,1 ± 0,02 n = 103
GFR	51,9 ± 18,6# n = 78	79,5 ± 28,6 n = 105	27,0 ± 11,8** n = 21	36,4 ± 20,7 n = 14	37,3 ± 18,1** n = 19	96,3 ± 12,6 n = 103
CaUF	1,3 ± 0,1 n = 78	1,34 ± 0,09 n = 105	1,32 ± 0,08 n = 21	1,33 ± 0,11 n = 14	1,39 ± 0,07 n = 19	1,29 ± 0,1 n = 103
MgUF	0,55 ± 0,03 n = 78	0,54 ± 0,06 n = 78	0,56 ± 0,04 n = 21	–	0,55 ± 0,04 n = 19	0,54 ± 0,04 n = 59
Рр	1,0 ± 0,21 n = 78	0,91 ± 0,24 n = 105	1,17 ± 0,19 n = 21	0,94 ± 0,18 n = 14	1,08 ± 0,21 n = 19	1,09 ± 0,19 n = 64
ССа/GFR	1,1 ± 0,7 n = 78	1,40 ± 1,06 n = 105	1,39 ± 0,5* <sup>ω</sup> n = 21	2,36 ± 1,7# n = 13	0,7 ± 0,3# <sup>ψ</sup> n = 19	1,37 ± 0,66 n = 103
CNa/GFR	1,39 ± 0,8# n = 78	1,38 ± 0,9# n = 105	2,33 ± 1,0** n = 21	2,4 ± 1,5** n = 14	0,89 ± 0,61 <sup>ψ</sup> n = 19	0,53 ± 0,44 n = 63
T-score CaE/GFR	-1,8 ± 1,1# <sup>ω</sup> n = 78	1,2 ± 1,4# n = 105	-2,5 ± 0,93** <sup>ω</sup> n = 21	-1,2 ± 1,8# n = 14	1,4 ± 1,0# n = 19	0,23 ± 0,98 n = 103
T-score CNa/GFR	1,46 ± 1,25# n = 77	–	3,14 ± 1,6** n = 21	–	0,6 ± 0,9# <sup>ψ</sup> n = 19	0,01 ± 0,94 n = 71

Примечание. # – достоверное отличие от группы здоровых; \* – достоверное отличие от удовлетворительной функции трансплантата; <sup>ω</sup> – достоверное отличие трехкомпонентной терапии от двухкомпонентной; <sup>ψ</sup> – достоверное отличие от хронического отторжения трансплантата.

ЦиА-нт градиентная реабсорбция кальция остается сохранной. Снижение градиентной реабсорбции кальция у всех реципиентов АТП ассоциируется с усилением активной его реабсорбции, которое и при УФТ, и при ХОТ выражено в большей степени на фоне трехкомпонентной, чем двухкомпонентной иммуносупрессии. Более того, на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии степень усиления активной реабсорбции кальция у пациентов с ХОТ значительно больше, чем у пациентов с УФТ. В то же время степень усиления активной реабсорбции кальция при ЦиА-нт меньше, чем при ХОТ, несмотря на аналогичную степень повышения креатинина в сыворотке крови и снижения клубочковой фильтрации. Вместе с тем анализ состояния реабсорбции кальция общепринятым методом (по величине ССа/GFR) при любой иммуносупрессии на фоне удовлетворительной функции трансплантата, как и на фоне нефротоксичности циклоспорина, не выявил отличий от здоровых. Лишь при хроническом отторжении трансплантата повышение экскретируемой фракции кальция, более значительное при двух-, чем при трехкомпонентной иммуносупрессии, позволяло предположить снижение канальцевой реабсорбции кальция, но не раскрывало ни локализацию, ни механизм выявленного дефекта. Проведенный же предложенным методом анализ позволил установить, что нормальная величина

суммарной реабсорбции кальция у реципиентов АТП еще не означает нормального состояния процессов его канальцевой реабсорбции и достигается сочетанием снижения градиентного и усиления активного транспорта кальция. При ХОТ снижение суммарной реабсорбции кальция объясняется исключительно прогрессивным снижением реабсорбции натрия и градиентной реабсорбции кальция, несмотря на усиление активного транспорта кальция. Таким образом, разработанный нами метод позволяет дифференцировать состояние градиентной и активной реабсорбции кальция, открывает новые возможности анализа процессов реабсорбции кальция у человека вообще и у реципиента пересаженной почки, в частности, выявить и локализовать дефекты канальцевой реабсорбции кальция, определить тактику коррекции канальцевой реабсорбции.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Бородулин И.Э.* Реабсорбция кальция, магния и фосфора после аллотрансплантации трупной почки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.
2. *Бородулин И.Э., Котенко О.Н., Бузулина В.П., Ермакова И.П.* Влияние иммуносупрессивной терапии на процесс транспорта кальция // Нефрология и диализ, 2001. Т. 3. С. 354–357.



3. *Бородулин И.Э., Котенко О.Н., Томилина Н.А. и др.* Особенности проксимальной и дистальной реабсорбции кальция в условиях хронического отторжения аллотрансплантированной почки // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3. № 4. С. 447–450.
4. *Бородулин И.Э., Котенко О.Н., Бузулина В.П.* Гомеостаз и канальцевая реабсорбция кальция, магния и фосфора в условиях хронического отторжения почечного трансплантата // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 3. С. 262–267.
5. *Бородулин И.Э., Котенко О.Н., Бузулина В.П. и др.* Гомеостаз и канальцевая реабсорбция кальция, магния и фосфора у реципиентов АТП с признаками нефротоксичности циклоспорина // Вестник трансплантолог. и искусств. органов. 2006. № 4. С. 27–31.
6. *Ермакова И.П., Томилина Н.А., Бородулин И.Э. и др.* Сопряженный с натрием и активный транспорт кальция после аллотрансплантации почки (АТП) // Нефрология. 2001. Т. 5. № 3. 127 с.
7. *Наточин Ю.В.* Основы физиологии почки. Л.: Медицина, 1982.
8. *Christenson R.H.* Biochemical markers of bone metabolism: an overview // Clin Biochem. 1997. Vol. 30 (8). P. 573–593.
9. *Harinck M.I.J., Bijvoet O.L.M., Plantingh A.S.T. et al.* Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonates and sodium chloride // Amer. J. Med. 1987. Vol. 82 (6). P. 1133–1142.
10. *Nordin B.E.C.* Calcium, phosphate and magnesium metabolism. New York, 1976. P. 489.
11. *Seldin D.W.* Renal handling of calcium. Nephron. 1999. Vol. 81 (Suppl 1). P. 2–7.

**УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**

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

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



Ф. СП-1	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)								
			КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ								
на 2010 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	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)								
			КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ								
на 2010 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____											
Кому _____ (фамилия, инициалы)											

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ МАНУАЛЬНО-АССИСТИРОВАННАЯ ДОНОРСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ. ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

Готье С.В.<sup>1</sup>, Луцевич О.Э.<sup>2</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1</sup>, Галлямов Э.А.<sup>2</sup>, Панченков Д.Н.<sup>2</sup>,  
Ефимкин А.С.<sup>1</sup>, Баранов А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»

В статье приведен первый в Российской Федерации опыт выполнения мануально-ассистированной лапароскопической донорской нефрэктомии с последующей успешной трансплантацией почки родственному реципиенту. Подробно описана техника операции и ближайшие результаты. Обсуждаются преимущества данной методики перед традиционными «открытыми» и полностью лапароскопическими операциями.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, лапароскопическая нефрэктомия

## HAND-ASSISTED LAPAROSCOPIC DONOR NEPHRECTOMY. THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

Gautier S.V.<sup>1</sup>, Lutsevich O.E.<sup>2</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1</sup>, Gallyamov E.A.<sup>2</sup>, Panchenkov D.N.<sup>2</sup>,  
Efimkin A.S.<sup>1</sup>, Baranov A.V.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The first experience of hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy is described in the article. A new technique of the operation and its results are discussed in details. Advantages of this type of the operation in comparison with open and full laparoscopic techniques are presented.

*Key words:* kidney transplantation, laparoscopic nephrectomy

### ВВЕДЕНИЕ

Недостаточное количество донорских органов является одним из основных факторов, ограничивающих развитие трансплантологии. Потребность в донорских органах в большинстве стран существенно превышает их наличие, что приводит к ежегодному увеличению листа ожидания [1, 2]. Альтернативой трупной трансплантации почки является трансплантация от живых доноров. Такие операции сопровождаются лучшей выживаемостью трансплантата. Число родственных пересадок в западных странах варьирует от 17% от всех выполняемых пересадок в Германии до 50% в скандинавских странах [3, 4].

До 1995 года забор почки у живого донора выполнялся из широкого хирургического доступа, что обуславливало определенное количество осложнений, таких как пневмоторакс, нагноения послеоперационной раны, послеоперационные грыжи. Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде и достаточно продолжительный послеоперационный койко-день также можно отнести к нежелательным явлениям, сопутствующим широкому хирургическому доступу. Все эти факты, безусловно, снижают число потенциальных доноров для родственной трансплантации. Бурное развитие эндохирургических методик за последние 20 лет доказало несомненные преимущества ми-

*Статья поступила в редакцию 30.06.09 г.*

**Контакты:** Панченков Дмитрий Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИМСИ Московского государственного медико-стоматологического университета.  
**Тел.:** 8-916-589-66-46, **e-mail:** dnpnanchenkov@mail.ru

нимально-инвазивных операций, их безопасность, эффективность и применимость практически во всех областях висцеральной хирургии. В 1995 году L. Kavoussi и L. Ratner впервые в мире выполнили лапароскопическую донорскую нефрэктомия. Донором явился 40-летний мужчина, пожертвовавший почку своей сестре. Операция длилась 3,5 часа, пациент был выписан из стационара на первые сутки после операции и приступил к работе через две недели [5]. С тех пор лапароскопическая донорская нефрэктомия при родственной трансплантации широко применяется во всем мире. В 2001 году в США такие операции выполнялись уже в 26 из 31 центра трансплантации [3, 6]. В Российской Федерации первая донорская лапароскопическая нефрэктомия была выполнена в 2004 году Д.В. Перлиным и соавт. [1], однако по ряду объективных и субъективных причин широкого распространения в нашей стране данная методика не получила до сих пор.

Выполнение лапароскопических донорских нефрэктомий мануальной ассистенцией стало за последние годы методом выбора во многих трансплантационных центрах [7–9]. Преимущество наличия руки хирурга в брюшной полости, позволяющее контролировать ход вмешательства на всех его этапах является выигрышным техническим фактором, тем более что небольшой разрез на передней брюшной стенке так или иначе необходим для извлечения трансплантата. В России, по имеющимся у нас литературным данным, мануально-ассистированные лапароскопические донорские нефрэктомии до настоящего времени не выполнялись. Многие зарубежные трансплантационные центры, практикующие минимально-инвазивную методику донорского забора, считают именно технику Hand-Assisted «золотым стандартом» для выполнения данной операции [8–9]. В настоящей публикации мы приводим описание первого собственного опыта выполнения мануально-ассистированной лапароскопической донорской нефрэктомии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Донором явился практически здоровый мужчина на 48 лет. Предоперационное обследование не выявило каких-либо противопоказаний. Нефрэктомия выполнялась слева. Операция выполнялась под общим обезболиванием, анестезиологических особенностей не было. Положение донора на правом боку с «изломом» операционного стола на 30 градусов. На первом этапе операции выполнялась верхне-срединная мини-лапаротомия длиной 6 см. В образовавшийся разрез в переднюю брюшную стенку устанавливалось устройство для мануальной ассистенции LapDisc, позволяющее вводить в брюшную полость руку хирурга без потери пневмоперитоне-

ума. Затем под визуальным и мануальным контролем производилась установка инструментальных троакаров. Мы использовали три лапароскопических порта: 10-миллиметровый троакар для оптики вводился в параумбиликальной области, следующий 10-миллиметровый троакар вводился на 4 см левее пупка, дополнительный 5-миллиметровый троакар устанавливали в левой подвздошной области (рис. 1). Операция начиналась с обзорной видеолaparоскопии, в ходе которой оценивали состояние органов брюшной полости, наличие/отсутствие спаек и топографо-анатомические взаимоотношения. Затем в брюшную полость под контролем лапароскопа вводился гармонический скальпель Ultrascion. Данный прибор мы считаем инструментом выбора при выполнении такой операции. Производилось вскрытие париетальной брюшины по линии Tholdt от малого таза до селезеночно-диафрагмальной связки (рис. 2). Нисходящую ободочную кишку мобилизовали на всем протяжении,

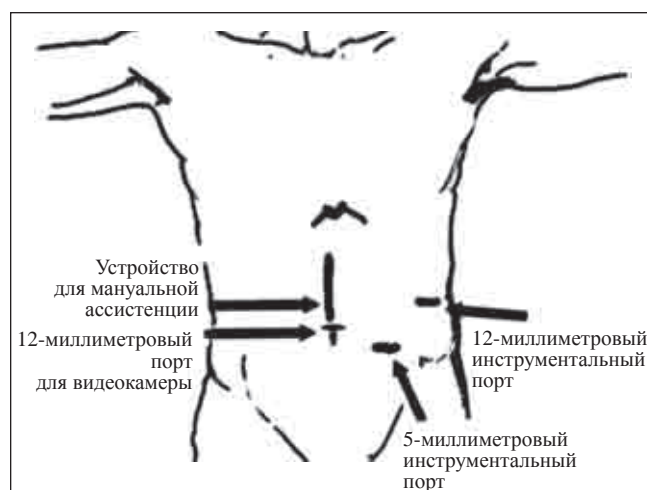


Рис. 1. Схема расположения троакаров



Рис. 2. Интраоперационная фотография. Вскрытие париетальной брюшины по линии Tholdt

после чего она смещалась медиально при помощи руки. Последовательно выделялись мочеточник и яичковая вена (рис. 3, 4). При этом в проксимальном отделе мочеточник старались не отделять от окружающей клетчатки, так как его хорошее кровоснабжение является важным компонентом последующей трансплантации. Дальнейшая диссекция производилась по левому латеральному краю аорты вплоть до почечной артерии и вены. Последние тщательно выделялись на всем протяжении от аорты и нижней полой вены до почечных ворот (рис. 5). При выделении почечных сосудов удобным представляется наличие в брюшной полости руки хирурга, так как это, с одной стороны, позволяет легче выделить заднюю поверхность сосудов, с другой – оставляет возможность временного пальцевого прижатия при возникновении кровотечения. При выделении почечной вены обязательно идентифицировалось

место впадения вены надпочечника. Последняя выделялась и пересекалась между клипсами. Затем последовательно выделялись верхний полюс и задняя поверхность почки. Мануально-ассистированная техника в сочетании с использованием гармонического скальпеля Ultracision позволяет практически полностью избежать кровотечения на всех этапах диссекции. Пальпаторно и визуально убеждались в полном высвобождении задней поверхности почки. На мочеточник накладывали одну клипсу и пересекали его максимально дистальнее. На почечную артерию в месте отхождения от аорты накладывали три клипсы, между которыми ее пересекали. Почечную вену пересекали, используя сшивающий аппарат Endo-GIA с сосудистой кассетой (рис. 6). Трансплантат извлекали через разрез на передней брюшной стенке в месте стояния устройства для мануальной ассистенции. Затем устройство для



Рис. 3. Интраоперационная фотография. Выделение мочеточника



Рис. 5. Интраоперационная фотография. Выделены почечная артерия и вена



Рис. 4. Интраоперационная фотография. Выделение яичковой вены



Рис. 6. Интраоперационная фотография. Пересечение почечной вены

мануальной ассистенции устанавливалось обратно в переднюю брюшную стенку, возобновлялся пневмоперитонеум, производилась тщательная ревизия ложа удаленной почки, контроль гемостаза. К ложу удаленной почки устанавливался дренаж. Затем все инструментальные троакары извлекались из брюшной полости, срединная рана послойно ушивалась.

Пересадка осуществлялась по стандартной методике в правую подвздошную область. Почечную артерию анастомозировали с внутренней подвздошной артерией реципиента по типу «конец в конец». Почечную вену анастомозировали с наружной подвздошной веной, мочеточник имплантировали в мочевого пузырь по методике Старзла. Длины почечной артерии и вены трансплантата оказалось достаточно для наложения анастомозов без каких-либо технических трудностей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность донорской операции составила 130 мин. Период первичной тепловой ишемии составил 6,5 минуты. Послеоперационный период протекал гладко. Активизация донора началась на первые сутки. В первые сутки начат прием жидкой, на вторые – твердой пищи. На 5-е сутки после операции донор выписан домой со швами. Время консервации (ишемии) трансплантата составило 96 минут. Отмечена немедленная функция трансплантата после пересадки с достижением нормальных значений креатинина крови на 3-и сутки. Осложнений со стороны реципиента во время трансплантации и в послеоперационном периоде не было.

На сегодняшний день в большинстве трансплантационных центров во всем мире вопрос о целесообразности выполнения донорских нефрэктомий лапароскопическим способом при прижизненном донорстве практически решен. Возможность распространить все известные преимущества минимально-инвазивной хирургии на доноров почки в сочетании с отсутствием существенных негативных моментов заставили скептиков признать эффективность и безопасность данной методики. Большим количеством исследований доказаны безопасность операции, отсутствие существенных различий во времени ее выполнения, снижение уровня операционной кровопотери. Сокращение сроков пребывания в стационаре, существенное снижение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде и хороший косметический эффект являются факторами, которые позволили значительно увеличить число трансплантаций от родственных доноров в тех центрах, где была внедрена минимально-инвазивная методика донорского забора [10]. Среди «узких мест» применения лапароскопической методики донорской нефр-

эктомии называют увеличение периода тепловой ишемии, отсутствие возможности пальпаторного контроля за кровотечением в случае возникновения последнего, сохраняющуюся необходимость выполнения разреза на передней брюшной стенке для извлечения трансплантата. Использование методики мануальной ассистенции позволяет в значительной степени ответить на поставленные вопросы. Исходя из литературных данных и основываясь на первом собственном опыте, можно заключить, что мануально-ассистированная лапароскопическая донорская нефрэктомия имеет ряд преимуществ.

- Наличие пальпаторных ощущений является положительным моментом, т. к. улучшается информативность производимой ревизии брюшной полости и выполняемых манипуляций.
- Данная методика позволяет обеспечить возможность пальцевого прижатия при возникновении кровотечения из крупных сосудов.
- Возможность быстрого перехода от лапароскопического вмешательства к традиционному и наоборот за счет конструктивных особенностей устройства для мануальной ассистенции.
- «Функционализация» разреза на передней брюшной стенке, который все равно выполняется для извлечения органа при лапароскопической операции.
- Быстрое и атравматичное извлечение трансплантата из брюшной полости с последующим возобновлением пневмоперитонеума и ревизией брюшной полости.
- Сокращение периода тепловой ишемии.
- Данную методику можно рассматривать как более плавный переход для хирургов, привыкших оперировать открытым способом, помогающий адаптироваться к лапароскопической технике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы считаем, что мануально ассистированная лапароскопическая донорская нефрэктомия является безопасным и эффективным вмешательством, имеющим ряд преимуществ как по сравнению с открытой, так и по сравнению с полностью лапароскопической методикой выполнения данной операции. Внедрение данной методики позволяет распространить все известные преимущества минимально-инвазивной хирургии на доноров, что, в свою очередь, приведет к увеличению их числа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перлин Д.В., Александров И.В., Анашкин В.А. Первый опыт лапароскопической донорской нефрэктомии в

- России // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2009. № 1. С. 34–39.
2. *Clayman R., Kavoussi L., Soper N. et al.* Laparoscopic nephrectomy: initial case report // *J. Urology*. 1991. Vol. 146. P. 278–282.
  3. *Handshin A.E., Weber M., Demartines N., Clavien P.-A.* Laparoscopic donor nephrectomy // *British J. Surgery*. 2003. Vol. 90. P. 1323–1332.
  4. *Rassweiler J.J., Wiesel M., Carl S. et al.* Laparoscopic living donor nephrectomy. Personal experience and review of the literature // *Urology*. 2001. Vol. 40. P. 485–492.
  5. *Ratner L., Cisek L., Moore R. et al.* Laparoscopic live donor nephrectomy // *Transplantation*. 1995. Vol. 60. P. 1047.
  6. *Finelli F.C., Gongora E., Sasaki T.M., Light J.A.* A survey: the prevalence of laparoscopic donor nephrectomy at large US transplant centers // *Transplantation*. 2001. Vol. 71. P. 1862–1864.
  7. *Ratner L., Kavoussi L., Sroka M. et al.* Laparoscopic assisted live donor nephrectomy – a comparison with the open approach // *Transplantation*. 1997. Vol. 63. P. 229–223.
  8. *Kercher K., Dahl D., Harland R. et al.* Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy minimizes warm ischemia // *Urology*. 2001. Vol. 58. P. 152–156.
  9. *Slakey D.P., Wood J.C., Hender D., Thomas R., Cheng S.* Laparoscopic living donor nephrectomy: advantages of the hand-assisted method // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. P. 581–583.
  10. *Ratner L., Kavoussi L., Sroka M. et al.* Laparoscopic live donor nephrectomy: the four year John Hopkins University experience // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999. Vol. 14. P. 2090–2093.

## НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ПЕРФУЗИЯ IN SITU КАК СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПОЧЕК У ДОНОРОВ С ВНЕЗАПНОЙ НЕОБРАТИМОЙ ОСТАНОВКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Багненко С.Ф.<sup>1</sup>, Скворцов А.Е.<sup>1</sup>, Поццов В.Н.<sup>2</sup>, Логинов И.В.<sup>1</sup>, Ананьев А.Н.<sup>1</sup>,  
Резник О.Н.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им И.И. Джанелидзе»,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов  
им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

В статье приводится обоснование и описание нового метода получения донорских органов от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения с помощью экстракорпоральной нормотермической перфузией in situ. Сделана попытка определить максимальное приемлемое время первичной тепловой ишемии при использовании такого перфузионного протокола для почек. Статья содержит описание результатов первых пересадок почек, полученных с помощью нового метода. Обосновываются изменения в практике работы донорской службы для увеличения числа эффективных доноров почек.

*Ключевые слова:* доноры с внезапной необратимой остановкой кровообращения, ишемия-реперфузия, экстракорпоральная нормотермическая перфузия донорских органов, удаление лейкоцитов

## NORMOTHERMIC EXTRACORPORAL PERFUSION IN SITU AS A WAY OF RECOVERY KIDNEY TRANSPLANTS FROM DONORS WITH SUDDEN IRREVERSIBLE CARDIAC ARREST

Bagenko S.F.<sup>1</sup>, Skvortsov A.E.<sup>1</sup>, Poptsov V.N.<sup>2</sup>, Loginov I.V.<sup>1</sup>, Ananyev A.N.<sup>1</sup>,  
Reznik O.N.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Institute for Emergency named after I.I. Djanelidze, Saint-Petersburg

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

The potential of donors after cardiac death is actual issue. The crucial point in uncontrolled donors after cardiac death is the warm ischemic time. Definition of the limit of warm ischemic time is was the one task of our work and other one is development of preservation protocol saving quality of kidneys. There were 6 uncontrolled donors with warm ischemic time from 45 up to 91 minutes in which was adapted extracorporeal perfusion device for preservation and restoration of kidneys after ischemical damage. The main attention was paid to the elimination of leucocytes as the main damaging factor from modified donor's blood circulating in device. In 6 of such kidneys recipients from 12 were immediately graft function, and to the end of third month the average creatinine was  $121,3 \pm 28,9$  mmol/l. Treatment of ischemically damaged kidneys by normothermic extracorporeal perfusion with leucocytes depletion before procurement could consider as challenging protocol and demands further study.

*Key words:* uncontrolled donors after cardiac death, warm ischemic time, leucocytes depletion

Статья поступила в редакцию 03.12.09 г.

**Контакты:** Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИ им И.И. Джанелидзе». Тел. (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yahoo.com

## ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы к решению проблемы дефицита донорских органов заключаются в пристальном изучении возможности использовать доноров, ранее считавшихся непригодными. Становится очевидным, что при адекватной работе системы здравоохранения и систем трансплантационной координации в ряде западных стран число доноров со смертью мозга остается постоянным из года в год [20]. Особую актуальность в связи с этим получает практика использования доноров с необратимой остановкой кровообращения. Так, например, если в 1996 году в США был представлен всего 71 донор с асистолией (1% от общего числа доноров), то в 2005 их было 561 (7%) [30]. При этом основным источником органов от асистолических доноров является практика их получения от «контролируемых» (III класс по Маастрихтской классификации, 1993) [20] доноров, т. е. таких пациентов, у которых при бесперспективности лечения осуществляется по согласованию с родственниками «отход» от поддерживающей терапии, и остановка сердца донора наступает, как правило, в ожидаемые сроки, с последующей операцией эксплантации органов и планируемым сроком первичной тепловой ишемии. В России такая практика представляется весьма отдаленной перспективой. Наиболее вероятным в этом аспекте представляется использование «неконтролируемых» доноров, т. е. доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения (I и II класс асистолических доноров по Маастрихтской классификации, 1993). Число потенциальных доноров с внезапной остановкой кровообращения в США определялось в 2006 году 22000/год, в то время как число эффективных доноров со смертью мозга составляет примерно 7500 в год [28].

В условиях Российской Федерации перспективным является изучение возможности получения донорского материала от доноров с внезапной остановкой кровообращения, когда это происходит в стационаре, в отделении реанимации, в приемном покое, в шоковом зале, в таких условиях, когда трансплантационная служба не оповещена заранее о наличии в стационаре пациента с заболеванием или травмой головного мозга, несовместимыми с жизнью. По нашему мнению, основное число потенциальных доноров почек могла бы составлять именно эта категория пациентов, особенно в условиях наступления так называемой «досуточной» смертности [4, 5]. Критическое значение при этом играет время тепловой ишемии донорских органов.

В последнее время появляются результаты исследований, определяющих роль перфузионной технологии как ведущей при получении органов от доноров с расширенными критериями [1, 2, 27]. Доноры

с необратимой остановкой кровообращения, безусловно, относятся к такой категории. В доступной литературе имеется определенное количество работ, посвященных проведению экстракорпоральной перфузии при работе с асистолическими донорами [25, 32]. Использование доноров I категории принято в Испании, в Hospital San-Carlos, Madrid, в виде программы «donor from the street» [7, 13, 11, 23, 35]. Схематично основными компонентами программы являются следующие этапы: в случае внезапной смерти пациента на улице, вне дома или стационара, вслед за машиной «скорой помощи» в течение 15 минут (установленный норматив) прибывает машина донорской службы, которая оборудована всем необходимым для кардиореспираторной реанимации, которая возобновляется после констатации смерти больного, теперь уже расцениваемого как донор. Последний в условиях, обеспечиваемых дорожной полицией, эвакуируется в госпиталь, в специально оборудованный блок, где начинается нормотермическая перфузия органов брюшной полости. Затем, после получения согласия семьи на изъятие, иногда через 4–6 часов, выполняется донорская операция [14]. На наш взгляд, методика эта интересна, но трудно воспроизводима в связи с особенностями организации службы «Скорой помощи» в Испании. Тем не менее с 2006 года планы развития такой программы существуют и в трех крупнейших мегаполисах США – Чикаго, Нью-Йорке, Вашингтоне [28]. Существуют и другие сообщения об успешном применении экстракорпоральной перфузии для практики получения почек от доноров с необратимой остановкой кровообращения [11]. Так, группой тайваньских исследователей [39] с 2000 года успешно используется экстракорпоральное кровообращение с трансмембранной оксигенацией в условиях гипотермии при наступлении асистолии у доноров органов, использование данного протокола, подчеркивают авторы, минимизирует влияние тепловой ишемии и позволяет решать проблемы, связанные с получением разрешения юриста на изъятие органов [39].

При определении характера нашего исследования основное внимание уделялось ведущей роли лейкоцитарной агрессии и лейкоцитарно-эпителиальной адгезии в ишемически-реперфузионном повреждении трансплантата при критической тепловой ишемии у доноров [13, 15, 22, 31]. Роль лейкоцитов при ишемии-реперфузии достаточно полно изучалась кардиохирургами [10, 34, 6, 18], в то время как большинство публикаций трансплантологов посвящено вопросам сохранения и поддержания обмена веществ в удаленном из тела донора органе [17, 19, 26, 33, 38]. Взаимосвязь между ишемией и причинами адгезии лейкоцитов к эндотелию показана в недавней публикации M. Figura et al. [12]. По-



казано, что при гипоксии происходит угнетение калиевых каналов ( $K_{ATP}$ -channels – АТФ-регулируемые калиевые каналы), вызывающее ионный дисбаланс, что приводит к активации SAPK/JNK (стресс-активируемая протеин-киназа/киназа NH<sub>2</sub>-конца c-Jun). Активированная SAPK/JNK вызывает перемещение телец Weibel–Palade к поверхности эндотелия и к выбросу из них кластеров E- и P-селектинов. Селектины связываются с лигандами на поверхности лейкоцитов, приводя к замедлению скорости их перемещения, роллингу и последующей адгезии к стенкам сосудов [12]. Кроме того, в условиях гипоксии и прекращения продукции АТФ нарушается работа и других мембранных АТФ-зависимых ионных каналов, что приводит к резкой деполяризации и дезинтеграции мембран клеток, ведущих к отеку и набуханию эндотелиоцитов, что вызывает также блок микроциркуляции [3, 19, 24].

Идея использования экстракорпоральной перфузии изолированного абдоминального региона с трансмембранной оксигенацией не нова [21, 39], однако ее авторы либо применяют низкотемпературные режимы перфузии, либо не учитывают ключевой роли лейкоцитов в развитии ишемически-реперфузионных повреждений. В литературе есть только две работы M. Nicolson, в эксперименте показывающие важную роль удаления лейкоцитов при проведении перфузии почечных трансплантатов цельной кровью [15, 29]. Активно используются лейкоцитарные фильтры для проведения перфузии легких *ex vivo*, полученных от асистолических доноров, группой исследователей во главе с S. Steen [16, 36, 37]. Работами этих авторов показана возможность улучшения качества легочного трансплантата с помощью перфузионных технологий и хорошие результаты пересадки таких органов [16]. Группа канадских исследователей проводит длительную «терапевтическую» перфузию уже изъятых у донора с расширенными критериями легких с помощью аппаратной перфузии для улучшения их качества и последующей пересадки [8, 9, 40].

Возможность такого «лечебного» воздействия на донорский орган, на наш взгляд, определяется тем, что основной причиной необратимых посмертных изменений донорского органа является блок микроциркуляции лейкоцитарными конгломератами, образующимися в агональном периоде донора, при критическом замедлении и остановке кровотока в тканях. После трансплантации кровь реципиента не поступает в дистальные, заблокированные отделы микроциркуляции органа (no reflow syndrom), возникает шунтирующий кровоток, усугубляющий повреждение [22].

В целом в доступной литературе нам не удалось найти описание такого метода получения донорских органов, при котором попытка не со-

хранения, а восстановления их жизнеспособности после перенесенного длительного периода тепловой ишемии предпринималась бы до осуществления изъятия. Обеспечить такой подход к «лечению и реабилитации» донорских органов может лишь применение перфузионных технологий, сочетающих:

- 1) нормотермию как принцип сохранения метаболизма тканей при проведении перфузии их кровью донора;
- 2) удаление лейкоцитов из крови донора, как основного фактора повреждения тканей;
- 3) проведение перфузии *in situ*, до начала изъятия, в теле донора.

При планировании исследования мы рассматривали удаление лейкоцитов при помощи пульсативной перфузии и лейкоцитарного фильтра, включенного в контур экстракорпоральной гемоперфузии, как основной фактор восстановления проходимости русла микроциркуляции.

Возобновление снабжения кислородом донорского органа (после «санации» микроциркуляторного русла от лейкоцитарных масс) способно привести к восстановлению его функционального резерва за счет возобновления синтеза АТФ, к восстановлению работы калий-натриевых мембранных насосов, к редукции отека эндотелиоцитов и к инаktivации молекул адгезии. Эти теоретические предпосылки, данные мировой литературы и собственный опыт применения перфузионных технологий при работе с донорами с расширенными критериями [2] легли в основу разработанного протокола работы с донорами с внезапной необратимой остановкой кровообращения. Целями предпринятого исследования являлись попытки определить время максимально приемлемой первичной тепловой ишемии при изъятии почек у доноров с необратимой внезапной остановкой кровообращения и возможность осуществления пересадки таких органов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение данного перфузионного протокола проводилось в соответствии с решением ученого совета СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе № 7 от 30 июня 2009 года, о создании научного направления «Использование перфузионных технологий в органном донорстве для клинической трансплантации» и протоколом заседания этического комитета СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе № 6 от 15 июля 2009 года. Согласно Решению этического комитета, потенциальными донорами почек, у которых может выполняться предложенный перфузионный протокол, являются пациенты, погибшие от черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообраще-

ния, не старше 55 лет, не рассматривавшиеся как потенциальные доноры, с внезапно развившейся остановкой кровообращения, с проведенным полным комплексом мероприятий сердечно-легочной реанимации и, при безуспешности последнего, с констатированной смертью. После констатации смерти пациента, заполнения соответствующих документов оповещается трансплантационная служба. Перфузионная и эксплантационная бригады прибывают в стационар, перемещают тело умершего (рассматриваемого теперь как потенциального донора) в операционную, где начинаются мероприятия по восстановлению кровообращения в органах брюшной полости с помощью экстракорпорального контура перфузии.

**Протокол проведения экстракорпоральной нормотермической изолированной абдоминальной гемоперфузии *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов**

Для проведения экстракорпоральной нормотермической перфузии с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов использовались следующие материалы и устройства:

- 1) двухбаллонный трехпросветный катетер, 16F, Balton Ltd., Польша;
- 2) фильтр лейкоцитарный Pall, Leukoguard – 6, «Палл ГмбХ», Корпорация ПАЛЛ, Германия;
- 3) мехатронный перфузионный модуль «МАРС», Государственный научный Центр России «ЦНИИ робототехники и технической кибернетики», Санкт-Петербург, Россия;
- 4) портативный источник кислорода с системой понижающих редукторов, ЗАО «Альтернативная наука», Санкт-Петербург, Россия;
- 5) венозный резервуар 4,4 л и оксигенатор 280 мл (технические данные: скорость потока 8 л/мин, минимальный рабочий объем 200 мл) для проведения искусственного кровообращения, Gish Vision Biomedical, Inc. USA;
- 6) система экстракорпоральных перфузионных трубок для проведения искусственного кровообращения, Tianjin Plastics Research Institute, Tianjin, P.R. China (трубки диаметром 1/2" и 1/4").

Нормотермическая перфузия проводилась модифицированной кровью асистолического донора, перфузат включал в себя следующие компоненты:

1. Кустодиол, 2 л;
2. Гепарин, 25 000 ЕД;
3. Стрептокиназа, 1,5 млн ЕД;
4. Перфторан, 400 мл;
5. Солумедрол, 500 мг;
6. Изоптин, 5мг;
7. Нитроглицерин 5 мг.

Общий вид проведения перфузии и компонентов перфузионного контура представлен на рисунке.

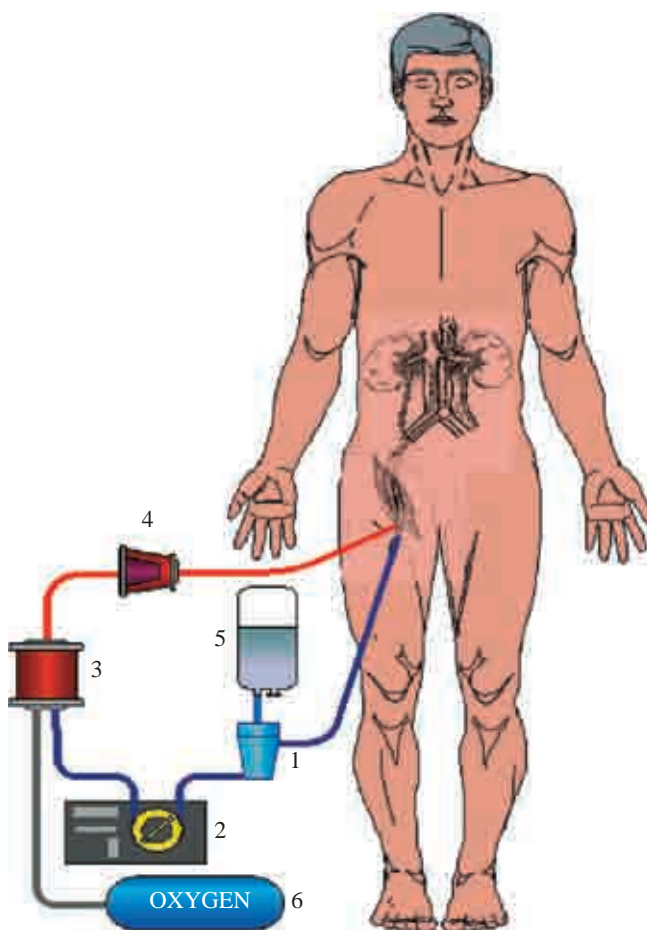


Рис. Общая схема проведения изолированной абдоминальной нормотермической перфузии с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов. Компоненты перфузионного контура: 1 – резервуар, 2 – мехатронный модуль «МАРС», 3 – оксигенатор, 4 – лейкоцитарный фильтр, 5 – емкость с раствором Кустодиола, 6 – устройство подачи кислорода

После прибытия трансплантационной хирургической бригады и получения разрешения на изъятие органов от администрации больницы выполнялась транспортировка асистолического донора в операционную. Осуществлялся доступ к бедренным сосудам справа, в аорту устанавливался трехпросветный двухбаллонный катетер для изоляции бассейна абдоминальной перфузии по общепринятой методике доступом через бедренную артерию, через бедренную вену осуществлялась канюляция нижней полой вены, после чего к артериальному и венозным портам присоединялся перфузионный контур. Первичное заполнение контура выполнялось 2 литрами неохлажденного Кустодиола. Инициальная скорость потока 500 мл/мин с увеличением до 1200 мл/мин к середине перфузионного цикла, поток пульсативный, скорость потока кислорода 200–250 мл/мин, температура раствора 27–30 °С. Последовательно в

контур вводились гепарин – 25000 ЕД, стрептокиназа – 1,5 млн ЕД, Перфторан – 400 мл, Солумедрол – 500 мг, изоптин – 5мг, нитроглицерин – 5 мг. Из контура отбирались пробы крови на инфекционную диагностику, содержание газов, биохимические и клинические анализы.

Операция изъятия органов начиналась после прибытия судебно-медицинского эксперта и получения его разрешения на изъятие. Решение о времени начала изъятия принималось также на основании результатов исследования содержания лейкоцитов в перфузионном контуре, при достижении значения в  $1 \times 10^9$  и ниже результаты проведения перфузии признавались удовлетворительными. В целом для элиминации лейкоцитов из контура кровообращения было достаточно 120 минут. Операции эксплантации выполнялись при продолжении проведения перфузии, которая заканчивалась непосредственно перед извлечением органов. Как правило, цвет и консистенция органов брюшной полости соответствовал прижизненному, отмечалась перистальтика кишечника и мочеточников в ответ на механические стимулы, у 2 доноров было отмечено выделение мочи до 100 мл в ходе выполнения эксплантации. Консервация органов осуществлялась в первых 2 случаях (4 трансплантата) с использованием аппаратной перфузии (LifePort™, ORS, USA), в последующем от ее применения решено было воздержаться в связи с объективизацией состояния почечных трансплантатов в ходе изъятия.

## ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились 8 асистолических доноров с внезапной остановкой кровообращения, главной особенностью которых явилось то обстоятельство, что смерть от остановки сердечной деятельности у этих доноров была констатирована до извещения донорской службы о наличии потенциального донора, а изъятие не начиналось до прибытия судебно-медицинского эксперта, что оп-

ределяло критические сроки первичной тепловой ишемии.

Работа с одним донором была остановлена в ходе проведения экстракорпоральной перфузии в связи с выявлением у последнего антител к гепатиту С. Не учитывались данные случая работы с донором с выраженным атеросклерозом абдоминального отдела аорты, при котором не удалось добиться адекватной перфузии абдоминального региона.

Характеристики доноров приведены в табл. 1. Среди доноров было 2 женщины, 4 мужчин; средний возраст  $44,5 \pm 11,6$  года; среднее время первичной тепловой ишемии  $74,5 \pm 16,9$  (минимальное – 45 мин, максимальное – 91 мин), среднее время проведения экстракорпоральной нормотермической перфузии абдоминальных донорских органов *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов составило  $136,7 \pm 15,1$  мин (минимальное – 120, максимальное – 160 мин).

Реципиентами почек стали 12 пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии различными видами диализа. Средний возраст пациентов составил  $53,3 \pm 8,5$  года, 6 мужчин и 6 женщин. Типичные операции пересадок почек выполнялись реципиентам с письменным заполнением ими бланка информированного согласия, в соответствии с решением этического комитета СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе № 6 от 15 июля 2009 года. Схемы иммуносупрессии включали 3 компонента – ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты и глюкокортикоиды в стандартных дозах.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки наблюдения результатов пересадок почек от доноров с критическим временем первичной тепловой ишемии, полученных с использованием описанного протокола, ограничиваются у 8 реципиентов 3 месяцами, у 4 – 6 неделями после выполненных пересадок. У 50% реципиентов на-

Таблица 1

### Характеристика доноров

Доноры	Возраст	Причина смерти	Время тепловой ишемии, мин	Время проведения ЭКПН, мин	Число лейкоцитов в начале перфузии, $\times 10^9$	Число лейкоцитов в конце перфузии, $\times 10^9$
1	47	ОНМК	45	120	16	2,4
2	22	ЗЧМТ	68	120	19,4	0,4
3	55	ЗЧМТ	75	150	21	0,1
4	51	ЗЧМТ	78	150	13,4	0,6
5	44	ОНМК	90	150	23,6	0,8
6	48	ЗЧМТ	91	130	12,3	1,01

Примечание. ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКПН – экстракорпоральная нормотермическая перфузия *in situ*.

Таблица 2

**Характеристики реципиентов**

Реципиенты*	Возраст	Функция трансплантата	Креатинин 2 нед., ммоль/л	Креатинин 6 нед., ммоль/л	Креатинин 3 мес., ммоль/л
1. 1а	59	ОФТ (36)	469	213	110
2. 1б	61	ОФТ (21)	203	136	128
3. 2а	67	НФТ	204	96	85
4. 2б	58	НФТ	182	112	105
5. 3а	36	НФТ	351	151	153
6. 3б	42	НФТ	300	124	115
7. 4а	55	ОФТ (4)	346	146	173
8. 4б	49	НФТ	256	118	101
9. 5а	53	ОФТ (15)	454	124	–
10. 5б	49	НФТ	343	115	–
11. 6а	52	ОФТ (12)	673	153	–
12. 6б	59	ОФТ (18)	545	204	–

Примечание. \* Реципиенты в соответствии с порядковым номером и номером донора, ОФТ – отсроченная функция трансплантата, НФТ – немедленная функция трансплантата.

блюдалась немедленная функция трансплантата. Сводные данные, характеризующие реципиентов и течение послеоперационного периода, представлены в табл. 2.

Среднее время восстановления функции трансплантатов у реципиентов с отсроченной функцией составило  $17,7 \pm 10,7$  дня (минимальный срок – 4 дня, максимальный срок восстановления функции – 36). Среднее значение креатинина к 6-й неделе после трансплантации составило  $141 \pm 35,8$  ммоль/л (12 реципиентов), к 3-му месяцу после трансплантации –  $121,3 \pm 28,9$  ммоль/л (8 реципиентов).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленные результаты применения экстракорпоральной нормотермической изолированной абдоминальной гемоперфузии *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов являются предварительными и требуют дальнейшего анализа и сравнения с другими категориями доноров и реципиентов. Протокол представляется перспективным, так как позволяет использовать почки от доноров с временем первичной тепловой ишемии до 90 минут.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Bagnenko S.F., Moysyuk Y.G., Reznik O.N., Loginov I.V. et al.* Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40. № 4. P. 1023–1026.
2. *Багненко С.Ф. и др.* Аппаратная перфузия почечных трансплантатов: эволюция представлений о технологии, собственные практические результаты и пер-

спективы применения // *Вестник трансплантол. и искусств. органов.* 2008. № 2. С. 21–31.

3. *Иванов К.П., Мельникова Н.Н.* Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // *Журнал общей биологии.* 2004. Т. 62. № 3. С. 3–13.
4. *Мойсюк Я.Г.* Мультиорганное донорство в клинической трансплантации (организация, методология, тактика, результаты и перспективы): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 21 с.
5. *Резник О.Н.* Организационные и технологические основы получения и селекции почек для трансплантации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 224 с.
6. *Allen B., Ilbawi M.* Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery // *Perfusion.* 2001. Vol. 16. P. 19–29.
7. *Coll E., Miranda B., Matesanz R. et al.* Organ donors in Spain: evolution of donation rates per regions and determinant factors // *Med. Clin. (Barc).* 2008. Vol. 131. № 2. P. 52–59.
8. *Cypel M., Yeung J.C., Keshavjee S. et al.* Technique for prolonged normothermic *ex vivo* lung perfusion // *J. Heart Lung Transplant.* 2008. Vol. 27. № 12. P. 1319–1325.
9. *Cypel M., Rubacha M., Yeung J. et al.* Normothermic *ex vivo* perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9. № 10. P. 2262–2269.
10. *De Vries A. J. et al.* Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. P. 31.
11. *Fabienne F., Losser Marie-Reine, Laurent J. et al.* Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors // *Critical Care.* 2009. Vol. 13. № 4. P. 1–10.
12. *Figura M., Chilton L., Tibbles L.A. et al.* Blockade of K(ATP) channels reduces endothelial hyperpolarization and leukocyte recruitment upon reperfusion after hypoxia // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 687–696.

13. Gomez M., Alvarez J., Arias J. et al. Cardiopulmonary bypass and profound hypothermia as a means for obtaining kidney grafts from irreversible cardiac arrest donors: Cooling technique // *Transplant. Proc.* 1993. Vol. 25. P. 1501–1503.
14. Gonzales-Sequera C., Castelao A.M., Torras J. et al. A good alternative to reduce the kidney shortage: kidneys from non-heartbeating donors // *Transplantation.* 1998. Vol. 65. P.1465–1470.
15. Harper S., Nicholson M. et al. Leucocyte depletion improves renal function during reperfusion using an experimental isolated haemoperfused organ preservation system // *British Journal of Surgery.* 2006. Vol. 93. P. 623–629.
16. Ingemansson R., Eyjolfsson A., Steen S. et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning *ex vivo* // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 87. № 1. P. 255–260.
17. Jassem W., Roake J. The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation // *Transplantation reviews.* 1998. Vol. 12. № 1. P. 14–33.
18. Jordan J.E., Zhi-Qing Zhao, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovascular Research.* 1999. Vol. 43. P. 860–878.
19. Koo D.H., Fuggle S.V. Impact of ischemia-reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation // *Transplantation Reviews.* 2000. Vol. 14. № 2. P. 210–224.
20. Kootstra G., Kievit M.D., Nederstigt A. Organ Donors: Heartbeating and Non-heartbeating // *World J. Surgery.* 2002. Vol. 26. P. 181–184.
21. Lee C.Y., Tsai M.K., Lee P.H. et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation // *Clin. Transplant.* 2005. Vol. 19. № 3. P. 383–390.
22. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. et al. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Rev.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 1–10.
23. Matesanz R., Miranda B. Expanding the organ donor pool: the Spanish Model // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. № 4. P. 1594.
24. Menger M.D. et al. Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion // *Transplant. Proc.* 1995. Vol. 27. № 5. P. 2863–2865.
25. Miranda B., Fernandez Lucas M., de Felipe C. et al. Organ donation in Spain // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 3. P. 15–21.
26. Moers C., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Non-heart-beating organ donation: overview and future perspectives // *European Society for Organ Transplant.* 2007. Vol. 20. P. 567–575.
27. Moers C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 7–19.
28. Moving forward in increasing organ donation: Opportunities and barriers to uncontrolled DCDD in major metropolitan cities, Institute of Medicine, Meeting summary. December 20, 2006, <http://www.iom.edu/> accessed 13.06.2007.
29. Nicholson M.L., Simon J.F., Harper L.W. et al. The Effect of Warm Ischemic Time on Renal Function and Injury in the Isolated Hemoperfused Kidney // *Transplantation.* 2008. Vol. 86. № 3. P. 445–451.
30. Punch J.D. Organ donation and utilization in the United States, 1996–2005 // *Am. J. of Transplant.* 2007. Vol. 7 (2). P. 1327–1338.
31. Rega F.R., Vandezande E.J. The role of leukocyte depletion in *ex vivo* evaluation of pulmonary grafts from (non-) HBD // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. № 1. P. 13–21.
32. Rodríguez-Martínez D., Cabello-Benavente R., Pedemonte G. et al. Technical aspects of isolated organ perfusion systems // *Actas. Urol. Esp.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 59–66.
33. Rowiński W. Future of transplantation medicine // *Ann. Transplant.* 2007. Vol. 12. № 1. P. 5–10.
34. Samankiatwat P., Samartzis I., Lertsithichai P. et al. Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. P. 95–105.
35. Sánchez-Fructuoso A., Prats Sánchez D., Barrientos Guzmán A. et al. Non-heart beating donors // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. Suppl 3. P. 26–31.
36. Steen S., Wierup P., Haraldsson A. et al. *Ex vivo* evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. № 2. P. 460–466.
37. Steen S., Ingemansson R. et al. First Human Transplantation of Nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* // *The annals of thoracic surgery.* 2007. Vol. 83. № 6. P. 2191–2195.
38. Tilney N.L., Paz D., Ames J. et al. Ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 843–844.
39. Wen-Je Ko, Yih-Sharnng Chen, Pi-Ru Tsai, Po-Huang Lee. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors // *Clin. Transplantation.* 2000. Vol. 14. P. 152–156.
40. Yeung J.C., Cypel M., Keshavjee S. et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques – non-heart-beating donor lung retrieval and *ex vivo* donor lung perfusion // *Thorac. Surg. Clin.* 2009. Vol. 19. № 2. P. 261–274.

## ДИНАМИКА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Хубутия М.Ш., Никулина В.П., Пинчук А.В., Годков М.А.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Данное клиническое наблюдение представляет два эпизода повышения прокальцитонина в динамике, связанных с разными механизмами индукции этого маркера сепсиса у пациента после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки.

*Ключевые слова:* прокальцитонин, трансплантация, тимоглобулин

## DYNAMICS OF PROCALCITONIN AT THE PATIENT AFTER COMBINED ORGAN TRANSPLANTATION

Khubutia M.Sh., Nikulina V.P., Pinchuk A.V., Godkov M.A.

Sklifosovsky Research Institute for Emergency, Moscow

Case report represents two episodes of procalcitonin elevation in dynamics, connected with different induction mechanisms of this sepsis marker at the patient after combined pancreas and kidney transplantation.

*Key words:* procalcitonin, transplantation, thymoglobuline

### ВВЕДЕНИЕ

Внедрение новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения в современной медицине позволяет значительно сократить смертность пациентов при тяжелых сочетанных травмах, обширных ожогах и острой хирургической патологии. Однако остается актуальной проблема диагностики сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в отсроченный период после травмы или хирургического вмешательства. Остаются трудности, связанные с дифференциальной диагностикой локального, генерализованного инфекционного и асептического воспалительных процессов. Также не всегда ясна этиология воспаления.

В настоящее время для диагностики и мониторинга бактериальных инфекций и септических состояний широко применяется определение уровня прокальцитонина (ПКТ). За годы изучения механизмов синтеза ПКТ стало понятно, что основными индукторами синтеза ПКТ являются провоспалительные цитокины, а именно IL-6 и TNF- $\alpha$ . Наиболее сильными стимуляторами выброса цитокинов в кровотока являются липополисахариды бактериальной стенки. Таким образом, ПКТ можно считать

острофазным белком, образующимся в ответ на бактериальный воспалительный процесс, причем обусловленный в основном грамотрицательными микроорганизмами [1, 2, 7]. Стимуляторами синтеза ПКТ также могут являться некоторые лекарственные препараты, усиливающие продукцию IL-6 и TNF- $\alpha$  [4–6, 9].

В ходе многочисленных исследований были установлены универсальные референсные интервалы значений теста на ПКТ, которые позволяют оценить степень микробной нагрузки и определить уровень генерализации инфекции [1, 2, 4].

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2007 года проводится определение уровня ПКТ для диагностики и мониторинга системного воспалительного ответа (СВО) и сепсиса. Определение уровня ПКТ входит в обязательный мониторинг пациентов после трансплантации органов, что позволяет дифференцировать острый криз отторжения трансплантата от бактериального воспалительного процесса.

За 2,5 года в институте обследован 1271 пациент и выполнено 2811 определений уровня ПКТ. Наличие локального воспалительного процесса бактери-

*Статья поступила в редакцию 14.09.09 г.*

*Контакты:* Пинчук Алексей Валерьевич, к. м. н., зав. отделением пересадки почки и поджелудочной железы.

*Тел. 8-903-960-78-53*

альной этиологии (от 0,05 до 2 нг/мл) установлено по результатам 754 исследований у 499 пациентов; наличие СВО (от 2 до 10 нг/мл) установлено у 375 больных (596 исследований); наличие сепсиса и септического шока (от 10 до 100 нг/мл) – у 182 пациентов (292 исследования). У 28 пациентов (35 исследований) определен уровень ПКТ выше 100 нг/мл, 6 пациентов имели уровень ПКТ около 200 нг/мл.

Представляем клиническое наблюдение пациента, результаты тестирования уровня ПКТ которого выходят за пределы принятых диагностических критериев.

Пациент Б., 37 лет, госпитализирован в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, ХПН, терминальная стадия». Больному 14.02.09 г. проведена плановая сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.

Донорские органы были идентичны по группе крови и резус-фактору, HLA-фенотип реципиента A3, 11; B7, 35; DR 1, 4; донора – A2, 9; B7,15; перекрестно реагирующая проба «кросс-матч» – отрицательная. В качестве иммуносупрессора применялся тимоглобулин (ТГ) в 1- и 2-е сутки после трансплантации, в последующем циклоспорин и майфортин.

Клиническое состояние пациента в первые дни после трансплантации соответствовало тяжести перенесенной операции. Повышение температуры до 39 градусов отмечалось в первые двое суток после операции. В последующие дни клинически отмечалась некоторая положительная динамика: температура не превышала 37 градусов, улучшился аппетит, пациент стал более активен.

С первых суток после трансплантации был отменен экзогенный инсулин, т. к. поджелудочная железа начала выполнять свою функцию. К 13-м суткам (26.02) после трансплантации поджелудочной железы у пациента уровни инсулина, С-пептида, глюкозы в сыворотке крови определялись в пределах нормальных значений (рис. 1).

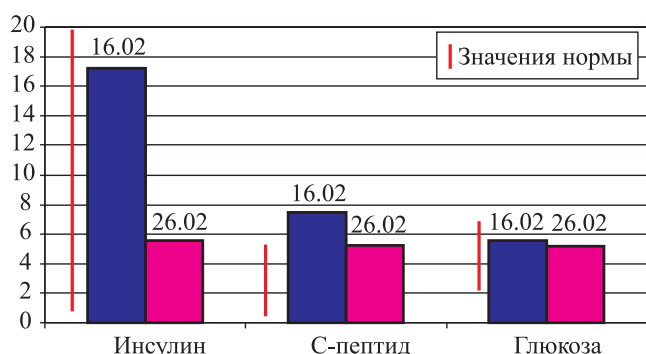


Рис. 1. Функция поджелудочной железы на 2-е и 13-е сутки после трансплантации

Однако почечный трансплантат не функционировал: сохранялась анурия, нарастала гипероземия, в связи с чем пациенту с 5-х суток после трансплантации был начат гемодиализ.

После трансплантации проводились клинико-биохимические и иммунологические исследования, определение острофазных белков: СРБ, ПКТ.

Первое определение уровней ПКТ и СРБ проведено на 3-и сутки после операции: выявлен высокий уровень ПКТ и СРБ: 185 нг/мл и 115 мг/л соответственно. Рост маркеров воспаления (табл. 1) продолжался до 5 суток после трансплантации. На 5-е сутки ПКТ составил 484,4 нг/мл, количество лейкоцитов выросло до 15 тыс. кл. в мкл, п/я нейтрофилов было 21%. На 6-е сутки уровень ПКТ оставался высоким, но начал снижаться и составил 196 нг/мл. Количество лейкоцитов в это время снизилось до 7,3 тыс. кл./мкл, на 7-е сутки – до 6,61 тыс. кл./мкл. Снижение уровня ПКТ имело постепенный характер и коррелировало со снижением уровня СРБ (табл. 1).

Таблица 1

**Маркеры воспаления у больного Б. в первый месяц после трансплантации**

Дата обследования	Сутки после трансплантации	ПКТ, нг/мл	СРБ, мг/л	Лейкоциты, тыс. кл./мкл
16.02.09	3	185,4	115,0	5,6
17.02.09	4	467,8	146,0	12,5
18.02.09	5	484,4	–	15,0
20.02.09	7	196,5	131,0	6,6
25.02.09	12	36,4	84,9	13,3
02.03.09	20	7,3	54,0	12,6
10.03.09	28	1,9	21,3	15,6
16.03.09	34	1,3	87,0	13,1

Иммунологические исследования проводились пациенту дважды: на 4-е сутки после трансплантации и на 55-е сутки. При анализе изменений иммунограммы на 4-е сутки после трансплантации у пациента на фоне иммунодепрессивной терапии тимоглобулином и циклоспорином А отмечалась выраженная иммуносупрессия.

На диаграмме (рис. 2) можно отметить значительное снижение показателей лимфоцитарного звена иммунной системы: абсолютное снижение количества лимфоцитов основных популяций и значительное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ). В это же время у пациента отмечался лейкоцитоз с выраженными нарушениями функции фагоцитов: была снижена на 50% фагоцитарная активность нейтрофилов и синтез кислородных радикалов при стимуляции, уровень кислородного метаболизма нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте превышал значения нормы в 2 раза.

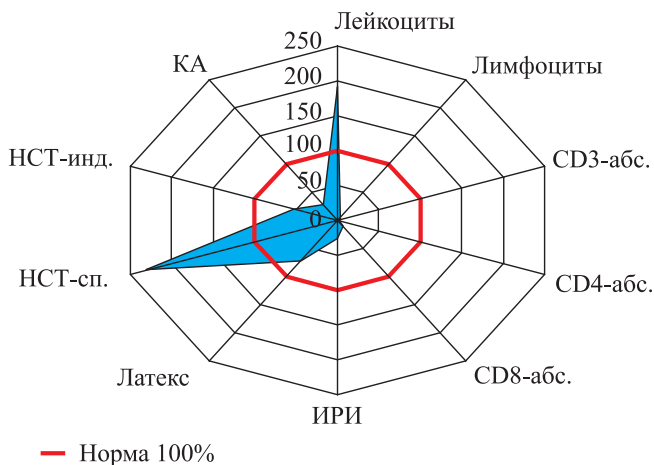


Рис. 2. Иммунограмма больного Б. на 4-е сутки (17.02.09) после трансплантации и применения тимоглобулина (данные представлены в % от нормальных значений)

Со второй недели после трансплантации (10–12-е сутки) при постепенном снижении ПКТ отмечался рост числа лейкоцитов в анализе крови. В этот период у пациента появились клинические и лабораторные признаки панкреатита (амилаза сыворотки крови 102 Ед./мл, амилаза по дренажам из брюшной полости до 500 Ед./мл).

Пациенту проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия с положительным эффектом, явления реактивного панкреатита были купированы, к 28-м суткам состояние стабилизировалось. До 43 суток состояние больного было стабильным, данных за наличие воспалительного процесса не было.

На 43-е сутки (30.03) у больного появилась температура 39 градусов с ознобом. В клиническом анализе крови лейкоциты – 7,6 тыс. кл./мкл, п/я нейтрофилы 11%, появились миелоциты. На 49-е сутки количество лейкоцитов не увеличилось, п/я нейтрофилы составили 21%, отмечено увеличение маркеров воспаления (СРБ – 132 мг/мл и ПКТ – 6,8 нг/мл). При генерализации инфекционного процесса на фоне проводимой иммуносупрессии циклоспорином у пациента уровень ПКТ составил 27,2 нг/мл, и резко снизилось количество лейкоцитов (табл. 2).

При иммунологическом исследовании крови пациента на 55-е сутки (08.04) после трансплантации, при наличии клинической и лабораторной картины сепсиса, отмечалось значительное снижение абсолютного количества лейкоцитов, сохранялась выраженная супрессия лимфоцитарного звена. Также имело место снижение функции фагоцитов: снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, кислородного метаболизма нейтрофилов в спонтанном и индуцированном НСТ-тестах (рис. 3).

При инструментальном обследовании у больного выявлен панкреонекроз с абсцедированием, тонкокишечная непроходимость. По жизненным

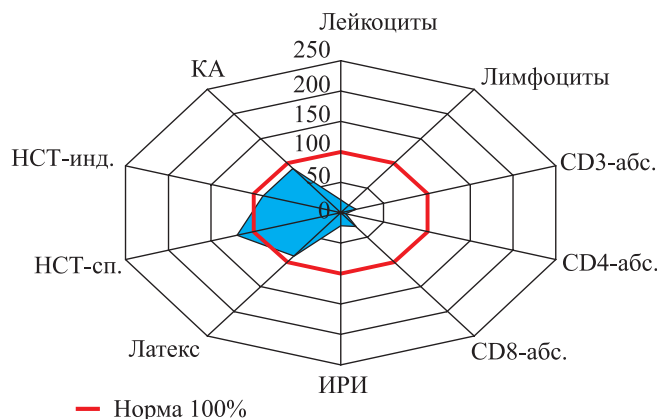


Рис. 3. Иммунограмма больного Б. на 55-е сутки (08.04.09) после трансплантации и применения тимоглобулина (данные представлены в % от нормальных значений)

Таблица 2

**Маркеры воспаления у больного Б. в период гнойно-септических осложнений**

Дата обследования	Сутки после трансплантации	ПКТ, нг/мл	СРБ, мг/л	Лейкоциты, тыс. кл./мкл
23.03	40	1,42	21,5	7,3
30.03	43	–	–	7,6
02.04	49	6,79	132,0	7,3
06.04	53	3,72	105,0	2,6
08.04	55	27,2	–	1,8
09.04	56	13,97	141,0	1,1
10.04	57	20,6	163,0	1,0

показаниям больному на 57-е сутки (10.04) проведена лапаротомия, ревизия и санация брюшной полости, ложа трансплантата поджелудочной железы. Несмотря на проводимое лечение, пациент умер на 60-е сутки после трансплантации на фоне нарастающей полиорганной недостаточности.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует 2 эпизода повышения ПКТ у пациента после сочетанной трансплантации органов.

Первый эпизод усиления образования ПКТ отмечен в первые сутки после трансплантации. В этот период у пациента отмечался рост ПКТ почти в 1000 раз от значения нормы. Данное повышение не было связано с наличием бактериального воспаления, что доказано клиническими и лабораторными методами исследования. Причиной роста ПКТ была, видимо, проводимая пациенту иммуносупрессивная терапия ТГ. Это предположение согласуется с литературными данными [5–7]. Тимоглобулин (ТГ) – препарат поликлональных антител к рецепторам лимфоцитов CD2, CD3,



CD4/CD28, CD7+ и молекулам адгезии – LFA-1+, и ICAM-1, имеющимся также на нейтрофилах и макрофагах (6). ТГ используют при трансплантации органов для подавления пролиферации лимфоцитарного звена иммунной системы и углубления иммуносупрессии.

В данном клиническом наблюдении у пациента помимо уменьшения количества лимфоцитов мы наблюдали значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, что, видимо, было обусловлено нарушением адгезии лейкоцитов при контакте с антигеном. Нарушение адгезии лейкоцитов приводило также к нарушению взаимодействия фагоцитов с Т- и В-лимфоцитами, препятствовало миграции фагоцитов в очаг воспаления [3]. У пациента сформировалась глубокая иммунодепрессия с резким снижением количества лимфоцитов и подавлением функциональной активности фагоцитов, что было выявлено при иммунологическом обследовании.

Таким образом, возможно, именно в результате применения ТГ произошло нарушение иммунного гомеостаза, связанного с блокадой процессов иммунорегуляции и гибелью иммунокомпетентных клеток. На фоне этих нарушений у пациента отмечался значительный рост уровня ПКТ, обусловленный выбросом провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  [6, 9]. Показатели ПКТ в результате применения ТГ у данного пациента превышали значения, представленные в более ранних публикациях на ту же тему почти в 2 раза [5, 6, 8]. Нельзя исключить, что подобное увеличение ПКТ может быть связано с особенностью иммунореактивности данного больного и обусловлено генетически.

Следующий эпизод повышения ПКТ был зафиксирован через 2 месяца после трансплантации на фоне панкреонекроза и сепсиса. В этот период пациенту продолжалась стандартная иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А и майфортин), которая не оказывает влияния на уровень ПКТ. У пациента на этом этапе отмечалась гипертермия до 39 градусов, в бакпосевах мочи и крови обнаружен золотистый стафилококк. Повышение уровня ПКТ в ответ на бактериальную инфекцию составило 20,6 и 27,2 нг/мл. Данные значения ПКТ характерны для генерализованного септического процесса [1, 2, 4]. На фоне сепсиса у пациента сохранялась выраженная иммуносупрессия, проявляющаяся в снижении абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, фагоцитарной активности и кислородного метаболизма нейтрофилов.

В заключение можно констатировать, что в представленном клиническом наблюдении у одного пациента наблюдалось два эпизода повышения ПКТ, связанных с разными механизмами индукции этого маркера септического состояния. Данное наблюдение позволило сравнить два эпизода повышения уровня ПКТ с позиции клинических и лабораторных изменений у пациента в динамике, что расширяет наше понимание диагностической значимости уровня ПКТ как критерия системного воспалительного ответа. Представленный клинический случай доказывает необходимость проведения подробного анализа клинических и лабораторных данных для подтверждения диагноза «сепсис».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Поиск идеального биомаркера бактериальных инфекций // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2006. № 3. С. 30–39.
2. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Черневская Е.А. Этиология послеоперационных бактериемий в ОРИТ: связь с уровнем прокальцитонина // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 4. С. 22–27.
3. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008, 240 с.
4. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A new, innovate infection parametr. 3 ed. Stuttgart, NewYork: Georg Thieme Verlag; 2000.
5. Zazula R., Prucha M., Tyll T., Kieslichova E. Induction of procalcitonin in liver transplant patients treated with anti- thymocyte globulin // Critical Care. 2007. Vol. 11 (6). P. 131.
6. Brodska H., Drabek T., Malickova K. et al. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: a prospective study // Critical Care. 2009. Vol. 13 (2). R37.
7. Feezor R.J., Oberholzer C., Beker H.V. et al. Molecular Characterization of the Acute Inflammatory Response to Infections with Gram-Negative versus Gram-Positive Bacteria // Infect Immun. 2003. Vol. 71 (10). P. 5803–5813.
8. Dornbusch H.J., Strenger V., Kerbl R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein do not discriminate between febrile reaction to anti-T-lymphocyte antibodies and Gram-negative sepsis // Bone Marrow Transplantation. 2003. Vol. 32 (9). P. 941–945.
9. Sabat R., Hoflich C., Docke W. et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T cell antibodies // Intensive Care Med 2001. Vol. 27 (6). P. 987–991.

## РОЛЬ НУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-κB В РАЗВИТИИ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Кунцевич Н.В.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В обзоре представлена информация о роли нуклеарного фактора транскрипции NF-κB при отторжении пересаженного органа. Описаны структура и основные функции NF-κB. Представлены механизмы активации NF-κB при развитии отторжения пересаженного органа и его роль в следующих патологических процессах: активация эндотелиальных клеток, активация Т-клеток реципиента, созревание дендритных клеток (антиген представляющих иммунных клеток). Рассмотрены возможные терапевтические подходы, направленные на изменение активности на NF-κB у трансплантологических больных и позволяющие продлить выживаемость пересаженного органа.

*Ключевые слова:* нуклеарный фактор транскрипции NF-κB, отторжение трансплантата, окислительный стресс

## ROLE OF NUCLEAR FACTOR NF-κB IN ALLOGRAFT REJECTION

Kunceovich N.V.

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

Nuclear factor kappa B (NF-κB) is a rapid response transcription factor for genes whose products are critical for inflammation and immunity. In this review structure and general properties of NF-κB the role of transcription factor NF-κB in allograft rejection are presented. In this review considered the mechanism activation of NF-κB in allograft rejection and its role in following pathological processes: endothelial cells activation, recipient T-cells activation and maturation of dendritic cells (antigen – presenting immune cells). NF-κB – targeted therapeutics approaches, that might be effective in transplantation are presented.

*Key words:* nuclear transcription factor NF-κB, transplant rejection, oxidative stress

Отторжение трансплантата является основной причиной нарушения функции пересаженного органа и может приводить не только к потере трансплантата, но и к гибели больного. Благодаря результатам биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических исследований в последние годы удалось получить представление о процессах, лежащих в основе повреждения трансплантата при отторжении. Установлено, что центральную роль в оксидативном повреждении трансплантационного органа при отторжении трансплантата играет регулятор генов экспрессии – нуклеарный фактор транскрипции каппа В (NF-κB)

NF-κB – наиболее быстро реагирующий фактор транскрипции, который участвует в регуляции ответа клеток на неблагоприятные внешние воз-

действия, повреждение, а также в регуляции процессов воспаления и иммунных реакций. Активация NF-κB контролирует экспрессию ряда генов, кодирующих цитокины, хемокины, рецепторы иммунокомпетентных клеток, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и реактанты острой фазы. Поэтому прямо или косвенно NF-κB контролирует биологически важные функции клетки, в том числе процессы врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Ингибирование NF-κB может иметь потенциальное клиническое значение при лечении воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, а также при отторжении пересаженного органа. В настоящем обзоре приведены данные о свойствах NF-κB и наиболее важные результаты, позволяющие

*Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.*

*Контакты:* Кунцевич Надежда Викторовна, научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии.  
*Тел.:* (499) 190-53-41, *e-mail:* transplant2009@mail.ru

шие понять механизмы отторжения трансплантата и наметить пути его преодоления.

### 1. Структура и функции NF-κB.

NF-κB впервые был открыт R. Sen и D. Baltimore в 1986 году в зрелых В-клетках и охарактеризован как нуклеарный фактор транскрипции. NF-κB обладает свойством связываться с геном-промотором, кодирующим легкую цепь иммуноглобулинов κ. NF-κB находится в цитоплазме многих клеток и состоит из двух субъединиц 50 КДа и 65 КДа, которые связаны с белком-ингибитором I-κB. Белок p65 относится к семейству RelA-белков, он содержит терминальный белковый сегмент, так называемый Rel-гомологичный домен. Этот домен участвует в процессах взаимодействия с ингибитором I-κB, в процессах димеризации и переноса NF-κB к ядру и связывания с ДНК после активации (1).

Известно пять NF-κB/Rel-белков млекопитающих. К первой группе относят белок p50 (NF-κB1), образующийся при протеолизе белка-предшественника p105, и белок p52 (NF-κB2), который образуется при протеолизе белка-предшественника p100. Вторую группу составляют белки RelA (p65), RelB и c-Rel.

Таким образом, NF-κB – это комплекс гомо- и гетеродимеров, который состоит из комбинации различных NF-κB/Rel-белков и может связываться с ДНК (3, 6).

NF-κB (p65/p50) присутствует в цитоплазме в связи с ингибитором – белком I-κB. Различные сигналы могут приводить к активации I-κB-киназного комплекса (ИКК), который состоит из субъединиц ИКК-α и ИКК-β, катализирующих фосфорилирование I-κB. Фосфорилированные субъединицы ингибитора I-κB в последующем подвергаются протеолизу, а димеры NF-κB переносятся из цитоплазмы в ядро клетки. Механизм активации NF-κB представлен на рисунке.

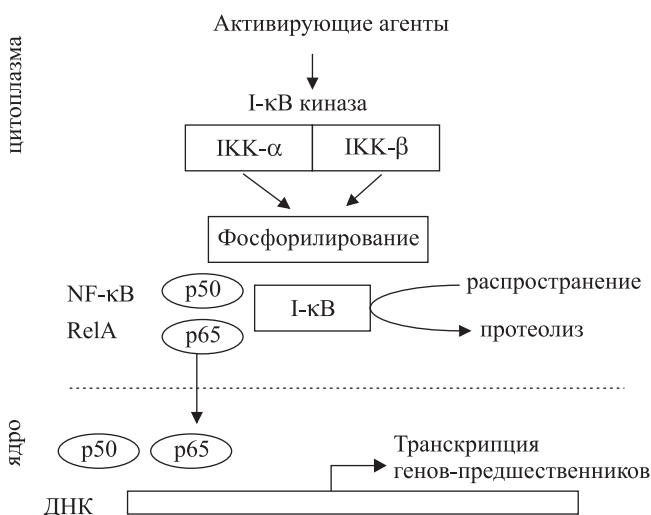


Рис. Механизм активации NF-κB

К активации NF-κB могут приводить различные агенты, многие из которых значимы при развитии отторжения пересаженного органа (табл. 1).

Таблица 1

#### Факторы, вызывающие активацию NF-κB

Группы факторов	Примеры
Цитокины	ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, ФНО-β, ИЛ-17, ИЛ-18 (интерферон-γ-индуцирующий фактор)
Факторы роста	Фактор роста, выделяемый тромбоцитами Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор Инсулин
Стрессорные воздействия	Дегидратация Гипоксия Ишемия-реперфузия Гипергликемия
Окислители	Перекись водорода Активные формы кислорода Ацетальдегиды Хлорамины Озон Окисленные липопротеины
Связывание с рецепторами иммунокомпетентных клеток	CD3, CD4, CD28, CD40L, CD 40, Антиген – анти-CD3, Фитогемагглютинин
Активаторы иммунной системы	Фактор, активирующий тромбоциты Фрагменты гиалуроновой кислоты Эфиры Активаторы протеинкиназы С Протеинкиназа D РНК Сфингомиелиназа Керамиды
Бактериальные и вирусные продукты	Липополисахариды Бактерии Вирус иммунодефицита человека Вирус Т-лимфоцита человека 1 Цитомегаловирус Эпштейна–Барр вирус

После активации NF-κB связывается с ДНК и регулирует экспрессию около 200 различных генов. Продукты этих генов регулируют функции иммунной системы, процессы пролиферации, метастазирования опухолевых клеток, воспаления и репликации вирусов.

NF-κB также активирует гены, кодирующие I-κB, что приводит к пополнению в цитоплазме ингибитора NF-κB. Возобновление экспрессии I-κB приводит к снижению активации NF-κB и уменьшению экспрессии NF-κB-зависимых генов. Таким образом, в физиологических условиях NF-κB/I-κB является саморегулирующейся системой.

Таблица 2

**Белки, индуцируемые NF-κB при трансплантации**

Группа белков	Белки и их роль при трансплантации
Цитокины/ факторы роста	<b>Активация лимфоцитов и дифференциация растущих клеток</b> ИЛ-1α, β; ИЛ-2, 3, 6, 12; ФНО-α; лимфотоксин-α; интерферон-β; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; макрофагальный колониестимулирующий фактор
Рецепторы к цитокинам	<b>Активация Т-клеток</b> Рецептор к ИЛ-2- α; Т-клеточный рецептор-α, β
Хемокины	<b>Инфильтрация лимфоцитами</b> ИЛ-8; воспалительный белок макрофагов – 1α; хемоаттрактантный белок макрофагов – 1
Стрессорные белки/белки острой фазы воспаления	<b>Активация системы комплемента</b> В-фактор (альтернативный путь активации комплемента), С3-, С4-компоненты комплемента, сывороточный амилоидный белок, кислый гликопротеин α (орозомукоид), С-реактивный белок
Молекулы клеточной адгезии	<b>Клеточная адгезия и активация Т-клеток</b> ICAM-1; VCAM-1; MAAdCAM-1 (молекула адгезии слизистой оболочки 1); Е-селектин
Иммунорегуляторные молекулы	<b>Представление антигенов</b> Легкие цепи к иммуноглобулинов; главный комплекс гистосовместимости класс I и II; Т-клеточный рецептор α, β; β2-микроглобулин; неизменная цепь иммуноглобулинов; переносчик, представляющий антиген I
Ферменты	<b>Воспалительное повреждение</b> Индуктируемая синтаза оксида азота; индуцируемая циклооксигеназа 2; фосфолипаза А2; тканевой фактор; трансглутаминаза
Факторы транскрипции	I-κBα, p105, p105, bcl-3 (протоонкогенный белок)
Регуляторы клеточного цикла	<b>Циклин D1</b>

NF-κB контролирует рост и дифференцировку клеток. Это влияние опосредовано через регулятор транскрипции – циклин D1. Другим возможным механизмом, с помощью которого NF-κB препятствует гибели клетки, является увеличение экспрессии генов, усиливающих резистентность клетки к апоптозу. Активация NF-κB приводит к повышению уровня экспрессии ингибиторов апоптоза (с-IAP1, с-IAP2 и XIAP), а также факторов, связанных с рецептором к ФНО-α (TRAF1 и TRAF2). Таким образом, NF-κB индуцирует различные факторы, препятствующие гибели клетки, что приводит к блокированию процессов апоптоза на различных этапах.

**2. NF-κB при отторжении пересаженного органа**

Активация транскрипционного фактора NF-κB играет ключевую роль в патогенезе развития отторжения трансплантата. К активации NF-κB приводят такие стимулы, как ишемическое реперфузионное повреждение пересаженного органа, наличие антигенов пересаженного органа, а также влияние цитокинов, например, ФНО-α и ИЛ-1 [2–4, 7–10, 38].

NF-κB регулирует транскрипцию генов, продукты которых значимы при отторжении пересаженного органа (табл. 2).

В конечном итоге активация NF-κB запускает следующие патологические процессы, приводящие к отторжению пересаженного органа:

- активации эндотелиальных клеток;
- активация Т-клеток реципиента;
- созревание дендритных клеток (антиген-представляющих иммунных клеток).

**2.1. NF-κB и активация эндотелиальных клеток**

Одним из основных этапов повреждения трансплантата является ишемическое/реперфузионное (И/Р) повреждение. Ишемическое/реперфузионное повреждение после трансплантации может приводить к серьезным патологическим изменениям в пересаженном органе. Хотя причины реперфузионного повреждения до конца не изучены, имеющиеся данные подтвердили, что этот процесс многофакторный. Он зависит от увеличения уровня экспрессии молекул адгезии, играющего ключевую роль в развитии реперфузионного повреждения. После реперфузии из ткани, подверженной ишемии, выделяются субстраты активных форм кислорода (АФК). Впоследствии АФК приводят к повышению уровня экспрессии поверхностных белков эндотелиальных клеток, таких как молекулы клеточной адгезии, например ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин и Р-селектин [10, 11]. Увеличение количества молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток стимулирует связывание с нейтрофилами и миграцию клеток воспаления через эндотелий к месту повреждения [12]. Транскрипционную активность генов, кодирующих

молекулы адгезии, непосредственно регулирует фактор транскрипции NF-κB [2, 13, 14].

Показано, что оксидативный стресс приводит к повышению активности NF-κB [15, 16]. Реперфузия и последующая реоксигенация пересаженного органа индуцирует выделение эндотелием как активных форм кислорода (то есть оксидативный стресс), так и ФНО-α [6]. Это приводит к транскрипции генов, кодирующих воспалительные хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, цито-

кины и молекулы клеточной адгезии, которые регулируются NF-κB [17, 18].

В последнее время активно изучается роль ICAM-1 в реперфузионном повреждении пересаженного органа. ICAM-1 связывается со своим лигандом LFA-1 на нейтрофилах и стимулирует прилипание нейтрофилов к эндотелию [19]. Показано, что блокирование ICAM-1 либо с помощью моноклональных антител, либо с помощью олигодеоксинуклеотидов с обратной последовательностью снижает выраженность реперфузионного повреждения пересаженного органа [19, 20].

### 2.2. NF-κB и активация Т-клеток

Как показано Albert и соавторами [21], активация Т-клеток требует наличия трех сигналов: стимулирование рецептора к антигену на Т-клетке, опосредованное комплексом TCR/МНС; совместное стимулирование CD28/B7 и CD 40/CD40L (сигнальная система – маркер активации тромбоцитов); сигналы от цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИФН-γ. Активированные Т-клетки могут секретировать цитокины, такие как интерлейкин-2 (ИЛ-2) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) [22], что приводит к последующей активации Т-клеток и индукции апоптоза клеток пересаженного органа. Клетки также могут секретировать хемокины, такие как ИЛ-8, MCP-1 и MIP-1. Для распространения сигнала ИЛ-2 требуется активация Т-клеток и повышение уровня ИЛ-2R.

Результаты предыдущих исследований как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* показали, что при остром отторжении сердечного трансплантата в Т-клетках происходит активация NF-κB [23].

### 2.3. NF-κB и созревание дендритных клеток

Другими важными клетками, участвующими в процессах отторжения, являются дендритные клетки (антигенпредставляющие клетки). Дендритные клетки играют ключевую роль в инициации и регуляции иммунного ответа и являются инструментом в индукции и поддержании толерантности к трансплантированному органу [24]. Показано, что способность ДК индуцировать иммунный ответ или толерантность зависит от их функциональной зрелости. Обычно зрелая дендритная клетка экспрессирует большое количество МНС II класса и костимуляторных молекул, а также стимулирует энергичный ответ Т1-хелперов. Напротив, дендритные клетки с толерогенными свойствами экспрессируют небольшое количество костимулированных молекул и вызывают слабо выраженный антиген-специфичный ответ, обусловленный стимуляцией Т-клеточного апоптоза [25]. Показано, что блокирование сочетанной стимуляции значительно увеличивает способность дендритных клеток индуцировать апоптоз Т-клеток [26]. Конечно, толерантность не может быть достигнута, так как происходит полноценное созревание дендритных клеток и активация экс-

прессии костимулированных молекул. Это связано с тем, что микроокружение в организме реципиента богато провоспалительными медиаторами.

Созревание дендритных клеток и их функция связаны с генной транскрипцией, которые регулирует NF-κB. Активация дендритных клеток липополисахаридами приводит к увеличению активации NF-κB и повышению уровня экспрессии генов CD80, CD86 и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) [2, 27–29]. Показано, что циклоспорин А (CsA) – препарат, обладающий иммуносупрессивными свойствами, обладает функцией ингибирования экспрессии костимулированных молекул дендритными клетками. Этот процесс обусловлен ингибированием переноса NF-κB в ядро клетки [30]. Результаты других работ показали, что короткие олигодезоксинуклеотиды (ODN), соответствующие сайту связывания с NF-κB, могут специфически ингибировать активность NF-κB и поддерживать дендритные клетки в толерантном состоянии (индукция антиген-специфичной толерантности).

## **3. Терапевтические подходы, направленные на изменение активности NF-κB у трансплантологических больных**

Ингибирование активности NF-κB используется для лечения таких заболеваний, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и злокачественные новообразования [32]. Оценка возможности использования данного терапевтического подхода при трансплантации органов является перспективным направлением. Представление о том, что NF-κB – ключевой фактор в патогенезе отторжения пересаженного органа, является основанием для попыток разработки новых терапевтических подходов. Предполагают, что препараты, влияющие на активность NF-κB, могут быть эффективно использованы для продления выживаемости пересаженного органа.

Известен ряд лекарственных препаратов, способных ингибировать активацию NF-κB [2, 3, 5, 33]. К ним можно отнести кортикостероиды, традиционные иммуносупрессанты, используемые для подавления реакции отторжения. Действие последних может быть опосредовано за счет активации рецепторов к глюкокортикоидам, которые могут влиять на связывание NF-κB со специфичным ДНК-промотором, что приводит к ингибированию генов-мишеней для NF-κB [34]. Другие иммуносупрессанты, такие как циклоспорин, специфически влияют на уровень экспрессии ИЛ-2 за счет ингибирования кальций-зависимой кальцийневриновой фосфатазы, что в конечном итоге приводит к ингибированию переноса NF-κB в ядро [10]. Показано, что некоторые нестероидные противовоспалительные препараты,

такие как аспирин, полностью ингибируют I-κB-киназный комплекс (IKK-β). Другие противовоспалительные препараты, такие как сульфасалазин, могут блокировать перенос в ядро NF-κB за счет ингибирования деградации I-κB. Перечисленные препараты, конечно, не являются специфичными, требуется относительно высокая их концентрация для достижения ингибирования NF-κB. Хотя имеется успешный опыт использования сульфасалазина при лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации костного мозга [35], наличие побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов ограничивает их использование.

Некоторым исследователям удалось добиться ингибирования активации NF-κB за счет переноса доменов, с обратной последовательностью к гену IκBα, который кодирует недеградируемый белок IκBα [23]. Выраженность реакции отторжения значительно уменьшается. Другой метод ингибирования NF-κB состоит во введении олигодеоксинуклеотидных ловушек к NF-κB, которые содержат соответствующие консенсусные последовательности к сайту связывания с NF-κB [36, 37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время появилось очень много полезной информации, позволяющей понять механизмы активации NF-κB и его роль в клеточной физиологии и патогенезе ряда заболеваний. В основном эта информация была получена при исследованиях в условиях *in vitro*. Необходимо проведение исследований в условиях *in vivo*, что позволит уточнить данные о важности этого транскрипционного фактора и как полученные знания можно использовать в клинической трансплантологии. Например, разработка специфических ингибиторов активации NF-κB является перспективным направлением для лечения отторжения пересаженного органа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequence // *Cell*. 1986. Vol. 80. P. 321–330.
2. Li Q., Verma I.M. NF-κB regulation in the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 2. P. 925–934.
3. Karin M., Lin A. NF-κB at the cross roads of life and death // *Nat. Immunol.* 2002. Vol. 3. P. 221–227.
4. Baeuerle P.A., Baltimore D. NF-κB: Ten years after. *Cell*. 1996. Vol. 87. P. 13–20.
5. Lopez F.O., Suzuki Y., Sanjuan G. et al. Nuclear factor-κB inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents for the treatment of immune glomerulonephritis // *Am J. Pathol.* 2002. Vol. 161. P. 1497–1505.
6. Ghosh S., May M., Kopp E. NF-κB and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of the immune response // *Ann Rev. Immunol.* 1998. Vol. 16. P. 225–260.
7. Thanos D., Maniatis T. NF-κB: a lesson in family values // *Cell*. 1995. Vol. 80. P. 529–532.
8. Ben-Neriah Y. Regulatory functions of ubiquitination in the immune system // *Nat. Immunol.* 2002. Vol. 3. P. 20–26.
9. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-κB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *N. Eng. J. Med.* 1997. Vol. 336. P. 1066–1071.
10. May M.J., Sankar G. Signal transduction through NF-κB // *Immunol. Today.* 1998. Vol. 19. P. 80–88.
11. Solez K., Racusen L.C., Abdulkareem F. et al. Adhesion molecules and rejection of renal allograft // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51. P. 1476–1480.
12. Feeley B.T., Miniati D.N., Park A.K. et al. Nuclear factor-kappa B transcription factor decoy treatment inhibits graft coronary artery disease after cardiac transplantation in rodents // *Transplantation.* 2000. Vol. 70. P. 1560–1568.
13. Vos I.H., Govers R., Grone H.J. et al. NF-κB decoy oligodeoxynucleotides reduce monocyte infiltration in renal allografts // *FASEB J.* 2000. Vol. 14. P. 815–822.
14. Brand K., Page S., Walli A.K. et al. Role of nuclear factor-κB in atherogenesis // *Exp. Physiol.* 1997. Vol. 82. P. 297–304.
15. Janssen-Heininger Y.M., Poynter M.E., Baeuerle P.A. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor-κB // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 28. P. 1317–1327.
16. Haddad J.J. Redox regulation of pro-inflammatory cytokines and IκB-α/NF-κB nuclear translocation and activation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 296. P. 847–856.
17. Russell M.E., Wallace A.F., Hancock W. et al. Up-regulation of cytokines associated with macrophage activation in the Lewis-to-F344 rat transplantation model of chronic cardiac rejection // *Transplantation* 1995. Vol. 59. P. 572–578.
18. Sakurai H., Hisada Y., Ueno M. et al. Activation of transcription factor NF-κB in experimental glomerulonephritis in rats // *Biochim. Biophys. Acta.* 1996. Vol. 1316. P. 132–138.
19. Azuma H., Tomita N., Kaneda Y. et al. Transfection of NF-κB-decoy oligodeoxynucleotides using efficient ultrasound mediated gene transfer into donor kidneys prolonged survival of rat renal allografts // *Gene Ther.* 2003. Vol. 10. P. 415–425.
20. Alcalde G., Merino J., Sanz S. et al. Circulating adhesion molecules during kidney allograft rejection // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 1695–1699.
21. Albert S., Baldwin Jr. Series introduction: the transcription factor NF-κB and human disease // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 1024.
22. Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart // *Am J. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. R577–R595.
23. Finn P.W., Stone J.R., Boothby M.R. et al. Inhibition of NF-κB-dependent T-cell activation abrogates acute allograft rejection // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 245–252.

24. Thomson A.W., Lu L. Dendritic cells as regulators of immune reactivity: implications for transplantation // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. P. 1–8.
25. Lu L., Mc Caslin D., Starzl T.E. et al. Bone marrow-derived dendritic cell progenitors induce alloantigen-specific hyporesponsiveness in murine T-lymphocytes // *Transplantation*. 1995. Vol. 60. P. 1539–1545.
26. Lu L., Bonham C.A., Chambers F.G. et al. Induction of nitric oxide synthase in mouse dendritic cells by IFN-gamma, endotoxin, and interaction with allogeneic T-cells: Nitric oxide production is associated with dendritic cell apoptosis // *J. Immunol.* 1996. Vol. 157. P. 3577–3586.
27. Rescigno M., Martino M., Sutherland C.L. et al. Dendritic cell survival and maturation are regulated by different signaling pathways // *J. Exp. Med.* 1998. Vol. 188. P. 2175–2180.
28. Lu L., Thomson A.W. Manipulation of dendritic cells for tolerance induction in transplantation and autoimmune disease // *Transplantation*. 2002. Vol. 73. P. S19–22.
29. Potoka D.A., Nadler E.P., Zhou X. et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B by I $\kappa$ B prevents cytokine-induced NO production and promotes enterocyte apoptosis *in vitro* // *Shock*. 2000. Vol. 14. P. 366–373.
30. Lee J.I., Ganster R.W., Geller D.A. et al. Cyclosporine A inhibits the expression of costimulatory molecules on *in vitro* generated dendritic cells: association with reduced nuclear translocation of nuclear factor- $\kappa$ B // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. P. 1255–1263.
31. Giannoukakis N., Bonham A., Qian S.G. et al. Prolongation of cardiac allograft survival using dendritic cells treated with NF- $\kappa$ B decoy oligodeoxyribonucleotides // *Molecular Therapy*. 2000. Vol. 1. P. 430–437.
32. Yamamoto Y., Gaynor R.B. Therapeutic potential of inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway in the treatment of inflammation and cancer // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 135–142.
33. Sheri M.F., Jeffrey S.C., Laura S.G. et al. A D-amino acid peptide inhibitor of NF- $\kappa$ B nuclear localization is efficacious in models of inflammatory disease // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. P. 10 004–10 012.
34. Verma I.M., Stevenson J.K., Schwarz E.M. et al. *Genes Dev* 1995. Vol. 9. P. 2723–2735.
35. Okada M., Okamoto T., Yamada S. et al. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with sulfasalazine in allogeneic bone marrow transplantation // *Acta Haematol.* 1999. Vol. 102. P. 107–109.
36. Ingrid H.C. Vos, Roland G., Hermann J. et al. NF- $\kappa$ B decoy oligodeoxynucleotides reduce monocyte infiltration in renal allografts // *FASEB J.* 2000. Vol. 14. P. 815–822.
37. Morishita R., Sugimoto T., Aoki M. et al. *In vivo* transfection of cis element ‘decoy’ against nuclear factor- $\kappa$ B binding sites prevent myocardial infarction // *Nat Med.* 1997. Vol. 3. P. 894–899.
38. Jian-Feng Wei and Shu-Sen Zheng. NF- $\kappa$ B in allograft rejection // *Hepatobiliary and Pancreatic Disease International*. 2003. Vol. 2 (2). P. 180–183.

## О РОЛИ СИНУСОИДАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ СТРАТЕГИИ ЗДОРОВОЙ И ПОВРЕЖДЕННОЙ ПЕЧЕНИ

Людуп А.В., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Синусоидальные клетки при всех видах регенерации печени (физиологической, репаративной, фиброзирующей) играют ведущую роль, вектор которой зависит от резервов адаптации этих клеток, прежде всего КИ, к воздействию стрессорных повреждающих факторов. Показано, что при репаративной регенерации печени восстановление пула гепатоцитов происходит не только путем митотического деления гепатоцитов, но и путем их образования из регионарных стволовых клеток – овальных клеток, клеток Ито и мигрирующих клеток костного мозга. Фиброзирующая регенерация печени наступает в результате ингибирования стволовых функций клеток Ито и стволовых клеток костного мозга.

*Ключевые слова:* регенерация печени, клетки Ито, клетки костного мозга

## ROLE OF LIVER SINUSOIDAL CELLS AND BONE MARROW CELLS IN REALIZATION OF REGENERATIVE STRATEGY OF NORMAL AND DAMAGED LIVER

Lyundup A.V., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E., Shagidulin M.Y.

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

Sinusoidal cells play the key role at all kinds of liver regeneration (physiological, reparative, fibrogenetic), which vector depends on adaptative reserves of these cells (first of all Ito cells) stressful damaging factors affect. It was demonstrated that under reparative liver regeneration the recovery of hepatocytes pool originates not only from mitosis, but from regional stem cells – oval cells, Ito cells and from migrating bone marrow cells. Fibrogenetic liver regeneration occurs as a result of inhibiting stem cell function of Ito cells and bone marrow cells.

*Key words:* liver regeneration, Ito cells, bone marrow cells

Известно, что в регенерации нормальной и патологически измененной печени принимают участие все ее структурные компоненты: гепатоциты (более 60% клеточной популяции), синусоидальные клетки (около 35% всех клеток), а также клетки соединительной ткани (фибробласты, тучные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), на долю которых приходится остальная часть массы этого органа (1–5%) [4].

Синусоидальные клетки (СК) представлены 4 основными разновидностями клеток, имеющих мезенхимальное происхождение: клетки Купфера (КК) или фиксированные макрофаги, которые составляют 20–25% от всей популяции синусоидаль-

ных клеток; эндотелиоциты, которые составляют 50–60% и выстилают печеночные синусоиды; перисинусоидальные клетки – клетки Ито (звездчатые клетки), которые являются предшественниками фибробластов, располагаются в пространстве Диссе и на их долю приходится 5–15% [26] всех СК. К эндотелию фиксированы ямочные клетки (Pit-cells), т. е. трансформированные лимфоциты-киллеры (5%), непосредственно контактирующие с гепатоцитами. В составе пула СК обнаруживается также 20–25% лейкоцитов [11]. Все указанные типы клеток постоянно взаимодействуют между собой и с гепатоцитами при посредничестве ЭЦМ, составляя единую структурно-функциональную систему, ко-

*Статья поступила в редакцию 20.10.09 г.*

*Контакты:* Людуп Алексей Валерьевич. *Тел.:* (926)561-26-93, *e-mail:* gma.tulkas@gmail.com



торая обеспечивает гомеостаз печеночного ацинуса и подчинена выполнению сложных специализированных функций гепатоцитов [7].

В свою очередь адекватность функции печени и ее клеток в организме регулируется с помощью функциональных систем, и прежде всего с участием мигрирующих клеток системы крови и иммунной системы [5]. Эти мигрирующие клетки, в том числе клетки костного мозга, будучи производными мезенхимы, как и СК, путем продукции регуляторных пептидов – цитокинов (интерлейкины, кейлоны, хемокины, ростовые факторы и др.), а также путем контактного взаимодействия способны регулировать экспрессию рецепторов различных клеток печени, в том числе СК, и оптимизировать в ней процессы регенерации.

Однако различия в кооперативном взаимодействии отдельных структурных компонентов печени в условиях физиологической, репаративной и фиброзирующей регенерации, в частности когда нарушено восприятие гепатоцитов регуляторных сигналов из-за снижения функции возможностей СК и торможения миграции в очаги повреждения печени стволовых клеток костного мозга, требуют отдельного рассмотрения механизмов регуляции восстановительных процессов в этом органе в норме и при патологии.

### **Синусоидальные клетки как регуляторы пролиферативной активности гепатоцитов при физиологической регенерации печени**

Все 4 типа СК, будучи компонентами стенки печеночного синусоида (микрососуда), с помощью длинных цитоплазматических выростов обеспечивают непосредственный контакт примыкающих печеночных балок с гепатоцитами и с другими синусоидами. В отличие от капилляров других органов выстилка синусоида эндотелием, образующим вместе с гепатоцитами пространство Диссе, не имеет типичной плотной базальной мембраны; это пространство заполнено мукополисахаридным веществом, которое продуцируют и в которое погружены СК.

Мукополисахаридный субэндотелиальный ЭЦМ и представляет собой тот особый вид базальной мембраны, с которой контактируют СК и гепатоциты.

Субэндотелиальный ЭЦМ состоит из различных комбинаций макромолекул 3 групп веществ [43]: коллагенов, не образующих фибриллы, главным образом коллагенов 4, 6, 14-го типов; гликопротеинов (фибронектин, ламинин, гиалуриновая кислота, теснацин, нидоген, мирозин, энтактин и др.) и протеогликанов (гепаран, дерматан сульфата, хондроитин сульфата, пергликан, дистрогликан, синдикан, бигликан, декорин и др.) [24].

Субэндотелиальный ЭЦМ, находящийся в пространстве Диссе, регулирует функцию гепатоцитов и СК, изменяя экспрессию специфических генов в этих клетках (например гена альбумина в гепатоцитах), а также количество и порозность синусоидальных фенестраций путем ремоделирования структуры матрикса энергией слабых связей белковых молекул [10]. Ремоделирование ЭЦМ регулируется рецептор-опосредованными механизмами передачи информации с участием молекул адгезии, интегринов, дистрогликанов, тирозинкиназных рецепторов, синдеканов и др. при выполнении специфических и гомеостаз-регулирующих функций СК и самих гепатоцитов [50].

Исследования последних лет придают особое значение гетерогенности мезенхимальной популяции клеток печени, среди которых обнаружена экспрессия нейтральных [20], ангиогенных [22], контрактильных маркеров [41], а также маркеров костно-мозгового происхождения [24]. Важнейшей гомеостаз-регулирующей функцией СК при физиологической регенерации печени (после частичной гепатэктомии) следует, очевидно, считать поддержание в базальной мембране синусоидов вязкодисперсного состояния коллагенов (повышение коллагенолитической активности ткани печени и снижение суммарного содержания в ней коллагеновых белков) для обеспечения ускоренного взаимодействия всех клеток синусоида и растормаживания митотических потенциалов гепатоцитов. Так, в опытах с 30% гепатэктомией у крыс было показано, что уже в течение первых суток активизация процессов пролиферации гепатоцитов в здоровой ткани печени сопровождается не только увеличением количества КК и миграцией их предшественников из костного мозга, но и увеличением более чем в 2 раза коллагенолитической активности ткани печени ( $p < 0,01$ ), а также уменьшением на 42% содержания в ней коллагеновых белков ( $p < 0,05$ ) [3, 37].

Полагают, однако, что влияние СК на пролиферацию гепатоцитов не столько прямое, сколько опосредованное, ибо, участвуя в образовании и рассасывании (ремоделировании) основного вещества и волокнистых структур ЭЦМ, а также выполняя специфические регуляторные функции (синтез про- и противовоспалительных цитокинов [6], факторов роста, в том числе фактора роста гепатоцитов [36], индукция рецептор-опосредованных взаимодействий в ЭЦМ) [48]), эти клетки формируют микроокружение гепатоцитов, адекватное для пролиферации и выполнения функций этих клеток [12].

Было показано, что КК поддерживают адекватное микроокружение для гепатоцитов за счет ранней активации в них лизосомальных гидролаз, а также активации рецептора N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы, который, как полагают, может

выполнять роль посредника в пиноцитозе некоторых гликопротеинов ЭЦМ; показано также, что КК локально секретируют коллагеназу 4-го типа, а также другие матриксные металлопротеиназы (ММП): ММП-1, ММП-13, желатиназы и стромолизин, участвуя таким образом в ремоделировании ЭЦМ и микроокружения гепатоцитов при восстановительной регенерации печени [30].

Синусоидальные эндотелиальные клетки также активно участвуют в ремоделировании ЭЦМ – очищают кровь от различных патогенных факторов, в том числе от разрушенного коллагена, а также участвуют в деградации мукополисахаридов, так как эндотелиальные клетки содержат высокую активность арилсульфатазы [12]. Кроме того, эндотелиальные клетки сами продуцируют нефибриллярный коллаген 4-го типа и протеогликаны – структурные компоненты нормального внеклеточного матрикса [48].

Клетки Ито (КИ) (звездчатые клетки) за счет своего расположения в субэндотелиальном пространстве, а также за счет своей пластичности и способности к трансдифференцировке (см. следующий раздел) способны к выполнению различных, порой взаимоисключающих функций, реализация которых, по-видимому, регулируется степенью их активации при воздействии стрессорных факторов. Функция КИ к настоящему времени оказалась достаточно изученной при стрессорном повреждении печени, при котором наступает гиперактивация КИ и стимулируется фиброгенез с отложением в пространстве Диссе фибриллярных коллагенов типа 1, 3, 5 и фибронектина, способствующих необратимости повреждения печени [10, 25]. Роль КИ в регуляции гомеостаза и митотической активности гепатоцитов не только до сих пор остается практически не изученной, но и никогда не была предметом углубленных исследований. Констатируется, что в культуре клеток печени коллаген, синтезируемый КИ, составляет 5% от общего количества синтезируемых ими белков; всего же клетки Ито продуцируют коллагена в 10 раз больше, чем гепатоцитов [5]. Показано, что КИ синтезируют протеогликаны, являющиеся главными компонентами нормального внеклеточного матрикса печени, причем они вырабатывают его в 6 раз больше, чем гепатоцитов [14].

Однако КИ участвуют в процессах обновления и ремоделирования внеклеточного матрикса не только путем синтеза матриксных белков, но и путем синтеза и секреции матриксных металлопротеиназ (коллагеназ), желатиназ, стромолизинов и их ингибиторов [15], которые регулируют в ЭЦМ баланс структурных белков за счет регуляции выраженности гидролиза (деградации) основных белков матрикса. Матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) входят в семейство цинкозависимых ферментов [16].

ММП синтезируются в КИ в виде неактивных проферментов, которые активируются при отщеплении пропептида, но ингибируются при взаимодействии с эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ – ТИМП-1 и ТИМП-2. КИ продуцируют 4 типа ММП мембранного типа, которые активируются под воздействием IL-1 $\beta$ . Среди ММП особое значение придается ММП-9 – нейтральной матриксной металлопротеиназе, которая обладает активностью против коллагена 4-го типа, который входит в состав базальной мембраны, а также против частично денатурированных коллагенов 1-го и 5-го типов [25].

Повышение коллагеназной активности ткани регенерирующей здоровой печени после 30% ЧГЭ, очевидно, объясняется избирательной субстратной чувствительностью различных отделов ЭЦМ к различным ММП (ММП-1 чувствительна к интерстициальному коллагену 1-го типа и ММП-9 – к коллагену 4-го типа) и ТИМП (ТИМП-1 и ТИМП-2) [25], в результате чего происходит преимущественное усиление деградации коллагена базальных мембран, которое создает благоприятные условия для ускоренного выполнения регуляторных процессов в микроокружении гепатоцитов. Определяющая роль ММП в процессах предотвращения конверсии субэндотелиального матрикса низкой плотности в матрикс, богатый интерстициальным (фибриллярным) коллагеном, для сохранения адекватной динамики регуляторных процессов при восстановительной регенерации печени доказывается фактом возможности кооперативной и последовательной секреции ММП (коллагеназы, желатиназы, эластазы и других протеиназ), в особенности ММП-9 (коллагеназа 4-го типа), другими СК печени: КК, эндотелиоцитами, а также несколькими типами мезенхимальных клеток крови – полиморфноядерными лейкоцитами [25] и костного мозга [18], которые, как известно, являются активными участниками любых регенераторных процессов в организме.

Субэндотелиальный ЭЦМ низкой плотности, образуемый сбалансировано секретируемыми ММП и ТИМП в период физиологической регенерации, представляет собой адекватную среду для доставки регуляторных (информационных и индуктивных) сигналов всем клеткам печени, которые в виде спектра цитокинов (преимущественно ростовых факторов) сорбированы на ЭЦМ.

Восприятие цитокиновой сигнализации осуществляется клетками с помощью мембранных рецепторов, которые, как полагают, передают клеткам (от клетки клетке и внутрь клетки) информацию, закодированную в цитокинах в виде соответствующей последовательности аминокислот [8].

Таким образом, анализ функций СК по поддержанию адекватного микроокружения гепатоцитов

и их митотической (пролиферативной) активности убеждает в том, что важнейшим фактором их обеспечения является пролонгированное сохранение низкой плотности субэндотелиального ЭЦМ, которое создает благоприятные условия для скоростного выполнения регуляторных процессов и сохранения собственного биоритма митотической активности гепатоцитов [25].

Пролонгированное сохранение в печени адекватной плотности белков базальной мембраны поддерживается кооперативным взаимодействием нормально функционирующих СК, так как синтез и секреция матриксных металлопротеиназ – ММП, особенно ММП-9, а также ТИМП – относится к перечню регуляторных функций этих клеток (клетки Ито, клетки Купфера), поддерживаемых широким спектром клеточных, надклеточных, органных и системных факторов (гепатотропные, нейрогуморальные, иммунные) через рецепторно-опосредованные взаимодействия с ЭЦМ и гепатоцитов [5].

### **Синусоидальные клетки как источник восполнения популяции гепатоцитов при репаративной регенерации печени**

В последние годы стали постепенно накапливаться данные, показывающие, что при некоторых видах токсического и хронического повреждения печени восполнение популяции гепатоцитов в печени происходит не путем пролиферации дифференцированных клеток, а за счет популирования и дифференцировки так называемых овальных клеток [13]. Эти клетки происходят из недифференцированных клеток каналов Геринга, и многие авторы считают их печеночными стволовыми прогениторными клетками [23].

Человеческие овальные клетки можно идентифицировать по поверхностному маркеру OV-6. Они также экспрессируют маркеры гепатоцитов (альбумин), эпителия желчных протоков (цитокератин-19), альфа-фетопротеин, маркеры гемопоэтических стволовых клеток (CD-34, SCF, SCFR, c-kit, тирозинкиназа и Thy-1), что позволило предположить их костномозговое происхождение [29].

В последние годы была показана возможность развития гепатоцитов из стволовой кроветворной клетки [39], т. е. из клеток мезенхимальной, а не эндодермальной природы. В частности, было показано, что способностью дифференцироваться в полноценные гепатоциты обладают гемопоэтические стволовые клетки, имеющие фенотип c-kit<sup>high</sup> Thy<sup>low</sup> Lin<sup>neg</sup> Sca-1<sup>+</sup>, а также мультипотентные взрослые прогениторные клетки (МАРС) костного мозга [44].

В литературе обсуждается два альтернативных пути репопуляции гепатоцитов клетками костномозгового происхождения. Во-первых, некая субпопуляция клеток костного мозга (КМ) может выходить

в кровотоки, подвергаться хоумингу в печени и дифференцироваться в гепатоциты [9]. Эти клетки могут быть либо общими мультипотентными предшественниками гепатоцитов и клеток крови, либо специализированными эндодермальными прогениторными клетками. Во-вторых, костномозговые клетки могут сливаться с гепатоцитами, что создает иллюзию их дифференцировки в клетки печени [47]. Интереснейшей находкой стало выявление в печени в процессе раннего гистогенеза и при регенерации клеток, одновременно экспрессирующих маркеры мезенхимальных клеток (десмин) и маркеры цитоскелета эпителиальных (печеночных) клеток (цитокератины), а также СК, экспрессирующих только цитокератины, и гепатобластов, экспрессирующих десмин [1].

Наличие в гепатобластах и СК развивающейся печени маркера мезенхимальных клеток позволило выдвинуть гипотезу о том, что СК могут служить источником появления гепатоцитов в печени в процессе ее гистогенеза [31].

В литературе уже имеются данные, подтверждающие не только тесную связь пролиферации овальных клеток с пролиферацией синусоидальных клеток [38], но и данные о возможной дифференцировке клеток Ито в печеночный эпителий [21], которая была названа мезенхимально-эпителиальной трансформацией перисинусоидальных клеток [2].

Применяя маркер кроветворных стволовых клеток c-kit (CD-117) для выявления связи процессов регенерации печени со стволовыми потенциальными СК, А. Гумерова и соавторы (2007) показали, что c-kit-позитивные клетки выявляются на 2-е сутки токсического повреждения печени крысы (введение нитрата свинца) не только среди СК, но и среди гепатоцитов; было выдвинуто предположение, что при регенерации печени часть гепатоцитов может образовываться из кроветворных стволовых клеток. Однако более вероятным явилось предположение об участии кроветворных стволовых клеток КМ, прежде всего в восстановлении пула регионарных стволовых клеток печени, которыми, по мнению Suskind et al. (2004), являются синусоидальные КИ. Эта точка зрения соответствует результатам исследования других авторов. Была установлена возможность образования гепатоцитов из жировой ткани человека *in vitro* и *in vivo* [45], из мезенхимальных стволовых клеток [34], а также возможность образования овальных клеток и гепатоцитов из клеток КМ крысы и мыши [17, 33]. В работе Kordes et al. (2007) КИ были впервые названы стволовыми клетками печени, так как эти клетки экспрессируют один из маркеров кроветворных мезенхимальных стволовых клеток – CD-133.

Полученные данные позволяют предположить, что КИ как стволовые клетки печени способны сохранять свои онтогенетические функции и способ-

ствовать адекватной восстановительной регенерации печени, если при воздействии повреждающих факторов эти клетки, как и другие СК, сохранили не только свою жизнеспособность, но и свои регуляторные функции: способность воспринимать регуляторные сигналы, в том числе стволовых клеток КМ, а также поддерживать регуляторное взаимодействие со всеми клетками печени, синтезируя противовоспалительные цитокины, ростовые факторы, а также предотвращая конверсию субэндотелиального матрикса в матрикс, богатый фибриллярным коллагеном, что необходимо для растормаживания пролиферации гепатоцитов.

### **Ингибирование стволовых функций клеток Ито и клеток костного мозга как ведущие механизмы фиброзирующей регенерации печени**

Среди факторов необратимого повреждения ткани печени выделяют местные и системные механизмы. В печени определенную роль играют следующие процессы.

**А.** Массовая гибель (некроз) гепатоцитов, которая нарушает химизм их микроокружения и вызывает стрессорную (повреждающую) активацию СК, и прежде всего КИ [35]. В результате КИ утрачивают пластические и регуляторные функции стволовых клеток и превращаются в зрелые фибробласты, которые не способны регулировать межклеточные взаимодействия и структуру ЭЦМ, вызывая дисбаланс функций клеток печени (потеря микроворсинок на гепатоцитах, капилляризация синусоидов, нарушение растормаживания митотических потенциалов гепатоцитов).

**Б.** Преобладание процессов синтеза фибриллярных матриксных коллагенов и относительная недостаточность синтеза (активности) матриксных протеиназ (коллагеназ) ведет к формированию фиброзной ткани, которое начинается в пространстве Диссе. В результате имеет место отложение коллагена 1, 3, 5-го типов и фибронектина, которые создают препятствия для нормального обмена веществ между кровью синусоидов, гепатоцитов и СК [10].

**В.** Развитие дискоординации биорегуляторных ритмов активности гепатоцитов и СК вследствие снижения массы гепатоцитов до критического уровня. В результате резко возрастает функциональная нагрузка на эти клетки и, соответственно, снижается и десинхронизируется их митотическая активность, а также возрастает апоптоз сохранившихся гепатоцитов [5, 19].

В развитии необратимости повреждения печени важную роль играет также ингибирование или повреждение клеток и органов других систем, участвующих в регуляции процессов регенерации, адаптации и компенсации в организме, в частнос-

ти иммунной системы. Установлено, что при развитии токсического гепатита у крыс, так же как и у больных циррозом печени, имеет место торможение миграции стволовых клеток КМ, угнетение всей системы мононуклеарных фагоцитов, а также атрофия центральных и периферических органов иммунной системы [5]. На этом фоне ингибируется восстановление регуляторных функций клеток печени, и прежде всего КИ, и это обстоятельство делает процесс фиброгенеза в печени необратимым.

Следует, однако, иметь в виду, что ингибирование регуляторных функций СК, в том числе КИ, зависит также от стадии (фазы) и степени выраженности их стрессорной активации патогеном, характер которых и предопределяет дальнейшее течение патологического процесса в печени.

В активации КИ выделяют 2 фазы: фазу инициации и фазу непрерывно поддерживаемой активации.

В первую фазу при паракринном воздействии происходит экспрессия генов и подготовка КИ к изменению фенотипа (начинается трансформация КИ из клеток-депо витамина А в фиброзирующие миофибробласты), в результате чего КИ становятся восприимчивыми к индукторам воспаления (провоспалительным цитокинам, продуктам перекисного окисления липидов мембран и др.) [25]. Во вторую фазу при паракринном и аутокринном воздействии активирующих стимулов в КИ «поддерживается» активированный фенотип, который характеризуется превращением КИ в миофибробласты, осуществляющие синтез фибриллярного коллагена.

Фаза инициации активации КИ наступает в результате активации процесса свободнорадикального окисления поврежденных клеток печени с поступлением во внеклеточное пространство продуктов перекисного окисления липидов, недоокисленных продуктов метаболизма, а также цитокинов и сигнальных молекул (окислительный стресс) [25]. В начальную фазу активации КИ усиленный синтез первичных медиаторов воспаления в этих зонах (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , интерфероны, молекулы адгезии ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, селектины и др.) поддерживается активированными КК, которые инициируют процесс локального воспаления и паракринно стимулируют КИ [48]. Одновременно, окислительный стресс стимулирует синусоидальные эндотелиальные клетки, которые, продуцируя фибронектин, также способствуют активации КИ. Кроме того, в этих условиях эндотелиальные клетки начинают участвовать в превращении латентных цитокинов в активные, в частности в превращении латентного TGF- $\beta$ 1 в активную профиброгенную форму цитокина путем активации плазмина. Недавние исследования показали, что не только некроз гепатоцитов, но и их апоптоз может способствовать

фиброгенному ответу КИ, причем образующиеся апоптотические фрагменты гепатоцитов индуцируют фиброгенный ответ КИ как в культуре *in vitro*, так и в опытах на животных *in vivo* [19].

В фазу инициации процесс активации КИ может завершиться, но это происходит на фоне стимуляции образования в КИ противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12, INF- $\gamma$ ), которые ингибируют воспалительную реакцию в зоне повреждения, в частности продукцию TNF- $\alpha$  макрофагами. [42]. В результате в КИ ингибируются процессы воспаления (либо эти клетки подвергаются апоптозу), и процессы фиброза в печени не развиваются.

Фаза непрерывно поддерживаемой самоактивации КИ характеризуется развитием в них фенотипических изменений, которые ведут к потере ретиноидов и превращению КИ в контрактивные клетки – миофибробласты. Эти клетки осуществляют усиленный синтез фибриллярного коллагена (фиброгенез), проявляют способность к хемотаксису, деградации ЭЦМ и пролиферации, что усугубляет цитокиновый дисбаланс в печени и становится фактором непрерывной активации КИ с развитием системной воспалительной реакции в организме.

Пролиферация КИ на этой фазе активации была подтверждена в экспериментальных работах с повреждением печени, когда была установлена активация множества митогенных факторов КИ, а также экспрессия их тирозин-киназных рецепторов [40]. Наиболее выраженная пролиферация КИ достигалась с участием таких митогенов, как PDGF, эндотелин-1 (ET-1), тромбин, FGF – фактор роста фибробластов, IGF – инсулиноподобный фактор роста и др. Однако, накопление КИ в зонах повреждения печени происходит не только за счет пролиферации этих клеток, но и за счет их направленной миграции в эти зоны путем хемотаксиса, при участии таких хемоаттрактантов, как PDGF и лейкоцитарный хемоаттрактант – MCP (моноцитарный хемотаксический протеин-1) [35].

Контрактивность КИ также является маркером их непрерывной активации в результате трансформации в миофибробласты. Главными стимулами для сокращения КИ являются такие цитокины, как эндотелин-1, аргинин-вазопрессин, адреномодулин и эйкозаноиды, экспрессия которых в КИ становится повышенной.

Важнейшим фиброгенным фактором при непрерывно поддерживаемой активации КИ выступает TGF- $\beta$ 1, уровень которого в крови повышается как при экспериментальном фиброзе, так и при развитии фиброза печени у человека. Имеется множество источников избыточного образования TGF- $\beta$ 1, среди которых наиболее важным считают аутокринную экспрессию КИ [28], которая наступает за счет транскрипционной стимуляции TGF- $\beta$ 1, активации

латентного TGF- $\beta$ 1, возросшей экспрессии рецепторов к TGF- $\beta$ 1 и стимуляции сигнальных компонентов TGF- $\beta$ 1 [49].

Показано, что фиброгенной активностью обладают и другие цитокины – такие как IL-1 $\beta$ , TNF, а также липидные перекиси. Не менее важная роль в процессах фиброгенеза печени принадлежит количественным и качественным нарушениям продукции КИ металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов, в результате чего ЭЦМ превращается в матрикс, богатый интерстициальным (фибриллярным) коллагеном, нарушающим процессы восстановительной регенерации всех клеток ткани печени.

В фазу непрерывно поддерживаемой самоактивации КИ, прогрессирующего образования фиброгенных факторов и развития фиброза нарастающая гипоксия печеночной ткани становится фактором дополнительной избыточной экспрессии в СК провоспалительных молекул адгезии – ICAM-1, ICAM-2, VEGF, провоспалительных хемоаттрактантов – M-CSF, MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1) и CJNC (цитокин-обусловленный нейтрофильный хемоаттрактант) [35] и т. д., которые, в свою очередь, стимулируют образование провоспалительных цитокинов (TGF- $\beta$ , PDGF, FGF, PAF, SCF, ET-1) и усиливают процессы фиброгенеза в печени, создавая условия для самоподдерживаемой индукции непрекращающейся активации КИ и процессов фиброгенеза [35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные многочисленных исследований убеждают в том, что СК при всех видах регенерации печени (физиологической, репаративной и фиброзирующей) осуществляют индуцирующую и регулирующую роль, вектор которой в значительной мере зависит от резервов адаптации этих клеток, прежде всего КИ, к воздействию стрессорных повреждающих факторов. В последние годы установлено также, что при репаративной регенерации печени восполнение пула погибших гепатоцитов может происходить не только путем митотического деления их, но и путем образования из регионарных стволовых клеток печени – овальных клеток и КИ, а также из мигрирующих клеток КМ, которые восстанавливают или дублируют пул регионарных стволовых клеток.

Развитие фиброзирующей регенерации печени наступает в результате стрессорного повреждения СК, в особенности КИ, которые утрачивают свойства регионарных стволовых клеток и превращаются в миофибробласты, поддерживающие местную и системную провоспалительную реакцию и необратимость фиброгенеза в печени, на фоне угнетения функций клеток КМ.

Поскольку СК, как и клетки КМ, имеют мезенхимальное происхождение, а физиологическая и репаративная регенерация печени происходит при активном участии клеток КМ, то есть основание считать, что для предотвращения фиброзирующей регенерации печени и восполнения в ней дефицита гепатоцитов патогенетически оправданным может стать применение аутологических, обязательно культивированных, клеток КМ (гемопоэтических и стромальных) для индукции или возмещения регуляторных функций регионарных стволовых клеток печени [11].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гумерова А.А., Киясов А.П., Калигин М.С. и др. Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации печени // Клет. транспл. и ткан. инженерия. 2007. Т. 2. № 4. С. 39–46.
2. Киясов А.П., Гумерова А.А., Титова М.А. Овальные клетки – предполагаемые стволовые клетки печени или гепатобласты? // Клет. трансплантология и ткан. инженерия. 2006. Т. 2. № 4. С. 55–58.
3. Косых А.А., Бесараб И.Ю., Рощина Н.М. Роль соединительной ткани в репаративной регенерации нормальной и цирротически измененной печени // Регенерация, адаптация, гомеостаз / Под ред. Б.П. Солопаева. Горький, 1990. С. 21–30.
4. Маянский Д.Н. Роль стромы печени в патогенезе гепатитов // Вестник АМН СССР. 1988. № 5. С. 81–88.
5. Онищенко Н.А. Регуляция восстановительных процессов в печени в норме и при патологии // Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей / Под ред. В.И. Шумакова и Н.А. Онищенко. Москва: ВИНТИ, 1994. С. 76–141.
6. Плющ И.В., Цырендоржиев Д.Д., Зубахин А.А., Маянский Д.Н. Филогенная и гемопоэстимулирующая активности макрофагов печени и легких при регенерации печени // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1996. № 11. С. 494–498.
7. Секамова С.М., Бекетова Т.П. Функциональная морфология печени / Ред. В.В. Серов, К.М. Лапиш. М.: Медицина, 1989. С. 8.
8. Чалисова Н.И., Князькин И.В., Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринные механизмы действия пептидов и аминокислот в тканевых культурах. СПб.: Деан, 2005. 125 с.
9. Черных Е.Р., Останин А.А., Пальцев А.И. Стволовые клетки в регенерации печени: новые подходы к лечению печеночной недостаточности // Гепатология. 2004. № 5. С. 24–33.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
11. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций, монография. М.: Лавр, 2009.
12. Щеглев А.И., Мишнев О.Д. Структурно-метаболическая характеристика синусоидальных клеток печени // Успехи совр. биол. 1991. Т. 3. Вып. 1. С. 73–82.
13. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации печени // Патол. физиол. и экспер. терапия. 2008. № 1. С. 2–7.
14. Arenson D.M., Friedman S., Bissel M. Formation of extracellular matrix in normal rat liver: lipocytes as a major source of proteoglycan // Gastroenterology. 1998. Vol. 95. P. 441–447.
15. Arthur M.J., Friedman S.L., Roll F.J., Bissell D.M. Lipocytes from normal rat liver release a neutral metalloproteinase that degrades basement membrane (type IV) collagen // J. Clin. Invest. 1989. Vol. 84 (4). P. 1076–1085.
16. Arthur M.J. Degradation of matrix proteins in liver fibrosis // Pathol. Res. Pract. 1994. Vol. 190 (9–10). P. 825–833.
17. Baba S., Fujii H., Hirose T. et al. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 255–260.
18. Ben S., Li X., Xu F. et al. Treatment with anti-CC chemokine receptor 3 monoclonal antibody or dexamethasone inhibits the migration and differentiation of bone marrow CD34 progenitor cells in an allergic mouse model // Allergy. 2008. Vol. 63 (9). P. 1164–1176.
19. Canbay A., Taimr P., Torok N. et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic // Lab. Invest. 2003. Vol. 83. P. 655–663.
20. Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V. et al. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers // J. Hepatol. 2002. Vol. 36. P. 200–209.
21. Chagraoni J., Lepage-Noll A., Anjo A. et al. Fetal liver consists of cells in epithelial-to-mesenchymal transition // Blood, 2003. Vol. 101. P. 2973–2982.
22. Corpechot C., Barbu V., Wendum D. et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis // Hepatology. 2002. Vol. 35. P. 1010–1021.
23. Fausto N. Hepatocyte differentiation and liver progenitor cells // Curr. Opin. Cell Biol. 1990. Vol. 2. P. 1036–1042.
24. Forbes S.J., Russo F.P., Rey V. et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. P. 955–963.
25. Friedman S., Rockey D., Montgomery B. Hepatic fibrosis 2006: Report of the third AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2006. Vol. 45–1. P. 242–249.
26. Gaça M.D., Pickering J.A., Arthur M.J., Benyon R.C. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor: a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis // J. Hepatol. 1999. Vol. 30 (5). P. 850–858.
27. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells // Semin. Liver. Dis. 2001. Vol. 21. P. 311–335.
28. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K., Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // Front Biosci. 2002. Vol. 17. P. d793–807.
29. Grompe M. The role of bone marrow stem cells in liver regeneration // Semin. Liver. Dis. 2003. Vol. 23 (4). P. 363–372.
30. Han Y.P., Zhou L., Wang J. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibro-

- blastic activation of hepatic stellate cell in collagen // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 4820–4828.
31. *Kiassov A.P., Van Euken P., Van Pelt J.F. et al.* Desmin expressing nonhematopoietic liver cells during rat liver development: an immunohistochemical and morphometric study // *Differentiation*. 1995. Vol. 59. P. 253–258.
  32. *Kordes C., Sawitzal J., Miller-Marbach A. et al.* CD34 hepatic stellate cells are progenitor cells // *Biochem., Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 352 (2). P. 410–417.
  33. *Krause D.S., Theise N.D., Collector M.J. et al.* Multiorgan, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell // *Cell*. 2001. Vol. 105. P. 369–377.
  34. *Lange C., Bruns H., Kluth D. et al.* Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells in co-cultures with fetal liver cells // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (15). P. 2394–2397.
  35. *Marra F., Efsen E., Romanelli R.G. et al.* Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 466–478.
  36. *Masumoto A., Yamamoto N.* Cell Characterization of a hepatocyte growth factor derived from nonparenchymal liver cells // *Struct. Funct.* 1993. Vol. 18 (2). P. 87–94.
  37. *Michalopoulos G.K., DeFrances M.C.* Liver regeneration // *Science*. 1997. Vol. 276 (5309). P. 60–66.
  38. *Paku S., Schur J., Nagy P. et al.* Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver // *Am. J. Hepatol.* 2001. Vol. 158. P. 1313–1323.
  39. *Petersen B.E., Grossbard B., Hatch H. et al.* Mouse A-6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. P. 632–640.
  40. *Pinzani M.* PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells // *Front Biosci.* 2002. Vol. 7. P. d1720–1726.
  41. *Rockey D.C.* Vascular mediators in the injured liver // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. P. 4–12.
  42. *Safadi R., Ohta M., Alvarez C.E., Fiel M.I., Bansal M., Mehal W.Z., Friedman S.L.* Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127 (3). P. 870–882.
  43. *Schuppan D., Ruehl M., Somasundaram R., Hahn E.G.* Matrix as modulator of stellate cell and hepatic fibrogenesis // *Semin. Liver. Dis.* 2000. Vol. 21. P. 351–372.
  44. *Schwartz R.E., Reyes M., Koodie J. et al.* Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 1291–1302.
  45. *Seo M.J., Suh S.Y., Bae Y.C. et al.* Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo* // *Biochem., Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 328. P. 258–264.
  46. *Suskind D.L., Muench M.O.* Searching for common stem cells of the hepatic and hematopoietic systems in the human fetal liver: CD34+ cytokeratin 7/8+ cells express markers for stellate cells // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 40. P. 261–268.
  47. *Terada N., Hamazaki T., Oka M. et al.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion // *Nature*. 2002. Vol. 416. P. 542–545.
  48. *Tsukamoto H.* Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells // *Antioxid Redox Signal.* 2002. Vol. 4. P. 741–748.
  49. *Wells R.G., Kruglov E., Dranoff J.A.* Autocrine release of TGF-beta by portal fibroblasts regulates cell growth // *FEBS Lett.* 2004. Vol. 559 (1–3). P. 107–110.
  50. *Yurchenco V.* Analysis of basement membrane self-assembly and cellular interactions with native and recombinant glycoproteins // *Methods Cell Biol.* 2002. Vol. 69. P. 111–144.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ОРГАНОВ

*Еремеева М.В.*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Стимуляция ангиогенеза в ишемизированных тканях путем воздействия различными ангиогенными факторами долгое время остается в центре внимания ученых. Ключевую роль в процессе неоангиогенеза при ишемии играют эндотелиальные клетки-предшественники, богатейшим резервуаром которых является костный мозг. Однако в некоторых тканях или в снабжающих орган кровеносных сосудах содержатся резидентные эндотелиальные клетки-предшественники, которые также участвуют в неоангиогенезе. Теоретически экзогенное введение клеток-предшественников эндотелиоцитов может способствовать восстановлению кровоснабжения органа. В ряде экспериментальных протоколов в целях стимуляции регенерации миокарда были апробированы различные типы клеток. В результате исследований был получен универсальный результат в виде улучшения сократительной функции сердца в различной степени, но механизмы этого эффекта трансплантации различных типов клеток остаются малоизученными. В статье рассматриваются преимущества и недостатки применения эмбриональных, гематopoэтических и мезенхимальных стволовых клеток с целью стимуляции ангиогенеза и регенерации органов и тканей.

*Ключевые слова:* неоангиогенез, регенерация миокарда, эмбриональные стволовые клетки, гематopoэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки

## APPLICATION OF STEM CELLS AND PRECURSOR CELLS FOR STIMULATION OF ORGAN REVASCULARIZATION AND REGENERATION

*Eremeeva M.V.*

A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, RAMS, Moscow

Different angiogenic factors induced angiogenesis stimulation in ischemic tissues stays in the focus of scientific research for long time. The key role in ischemic angiogenesis belongs to endothelial precursor cells, plenty of which are reserved in bone marrow. Resident endothelial precursor cells are also found in some tissues and in circulation. These cells are involved in neoangiogenesis as well. Theoretically, injection of exogeneous endothelial precursor cells might contribute to restoration of circulation in the ischemic organ. Various types of cells have been approved for regeneration stimulation in a number of experimental protocols. A various degree of improvement of myocardial contractive function has been obtained as a universal result of these investigations, though the mechanisms underlying observed effect remain evasive. The paper focuses on advantages and drawbacks of embryonic, hematopoetic and mesenchymal stem cells application for angiogenesis stimulation and organs and tissues regeneration.

*Key words:* neoangiogenesis, myocardial regeneration, embryonic stem cells, hematopoetic stem cells, mesenchymal stem cell

Быстрая ревазуляризация поврежденных, ишемизированных и регенерирующих органов необходима для восстановления функции органа. Ангио-

генный сигнал запускает процесс ревазуляризации, базирующийся на привлечении эндотелиальных клеток, формирующих новые сосуды. Долгое вре-

*Статья поступила в редакцию 29.06.09 г.*

**Контакты:** Еремеева Марина Викторовна, к. б. н., руководитель лаборатории клеточных технологий НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Тел. (495) 414-79-50, моб. 89161838269, e-mail: m\_horoviz@hotmail.com



мя основные усилия исследователей и клиницистов были направлены на попытки ускорения ревазуляризации тканей посредством стимуляции разнообразными ангиогенными факторами [22, 25]. Однако, поскольку повреждение тканей сопровождается разрушением соответствующего микроокружения, необходимого для привлечения пре-сформированных эндотелиальных клеток (ЭК), экзогенное введение клеток-предшественников тканей сосудов теоретически может способствовать восстановлению кровоснабжения органа. Накапливаются данные, указывающие, что в костном мозге имеются такие клетки-предшественники и что они могут быть привлечены в ишемизированные участки, способствуя процессу неоангиогенеза, осуществляемому пре-сформированным эндотелием, ускоряя тем самым ревазуляризацию органа.

Костный мозг взрослого человека – богатейший резервуар ткане-специфических стволовых клеток и клеток-предшественников. Небольшую популяцию среди них составляют ЭК-предшественники (ЭКП). При необходимости ЭКП поступают в циркуляцию и принимают участие в процессах неоангиогенеза. Циркулирующие ЭКП (ЦЭП) обнаруживаются в циркуляции либо после повреждения сосудов, либо в период роста опухоли. Преимущественно ЦЭП образуются из ЭКП в костном мозге и отличаются от слущенных зрелых ЦЭК, изредка попадающих в циркуляцию в результате тупой травмы сосудов. Возможно, однако, что в паренхиме сосудистой системы некоторых органов содержатся эндогенные ЭКП-подобные клетки. Например, небольшая популяция стволовых клеток в скелетной мускулатуре способна дифференцироваться в ЭК [33]. Таким образом, источником ЦЭП могут служить либо ЭКП костномозгового происхождения, либо резидентные ЭКП, локализованные в тканях органа или снабжающих орган кровеносных сосудов.

Наряду с ЭКП и ЦЭК некоторые ангиогенные факторы потенцируют мобилизацию стволовых гематопоэтических клеток (ГСК) и клеток-предшественников гематопоза (ГКП). Совместное действие клеток всех этих типов способствует инициации и развитию процесса неоангиогенеза. Физиологическую роль корекрутируемых ГСК и ГКП в формировании длительно функционирующих новых сосудов еще предстоит определить.

В ряде исследований было показано, что клетки костномозгового происхождения функционально участвуют в процессах неоангиогенеза при заживлении ран и ишемии нижних конечностей [4], в процессе реабилитации после инфаркта миокарда, в процессе эндотелиализации трансплантатов сосудов [24], при атеросклерозе [46], в процессе неоваскуляризации сетчатой оболочки глаза и лимфоидных органов [40], в процессе васкуляризации,

сопутствующем неонатальному росту [58], и в росте опухолей [45].

В результате остро развившейся ишемии происходит резкое уменьшение количества клеток в органе. Процесс этот характерен не только для сердца, но и для других органов, вне зависимости от пролиферативной характеристики входящих в их состав паренхиматозных клеток (быстро пролиферирующие, медленно пролиферирующие или терминально дифференцированные), и завершается формированием рубцовой ткани [29].

Ряд экспериментальных подходов был использован для стимуляции регенерации миокарда. В этих экспериментальных протоколах использовали различные типы клеток, включая фетальные ткани, фетальные и взрослые кардиомиоциты [60], скелетные миобласты [35], миоциты и эндотелиальные клетки эмбрионального происхождения [9], костномозговые незрелые миоциты [19], фибробласты [15], гладкомышечные клетки [31], костномозговые *c-kit*-положительные и отрицательные клетки-предшественники [23, 57].

Несколько неожиданно все эти разнообразные подходы дали довольно универсальный положительный эффект, заключавшийся в различной степени улучшения сократительной функции миокарда. Наиболее вероятным механизмом представляется формирование за счет введенных клеток пассивного трансплантата, снижающего ригидность рубцовой части стенки желудочка. Вероятно, эластические свойства имплантированных клеток лежат в основе улучшения функции сердца. Лишь в небольшом числе исследований удалось продемонстрировать формирование активного трансплантата, участвующего в динамической работе сердца [13, 23]. Было выдвинуто также предположение о том, что введенные клетки могут оказывать паракриновое воздействие на резидентные стволовые клетки миокарда (CSC), активируя тем самым восстановление миокарда [57].

Несмотря на достигнутые успехи, наиболее адекватный вариант клеточной терапии, ведущий к истинной *restitutio ad integrum* поврежденного миокарда, еще предстоит идентифицировать.

### **Эмбриональные стволовые клетки человека**

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) берут начало от внутренней массы бластоцисты [38] и обладают уникальными свойствами. Эти клетки удается неопределенно долго размножить в культуре *in vitro* без изменения их недифференцированного фенотипа и при сохранении нормального кариотипа. Кроме того, они сохраняют свойство тотипотентности, т. е. способны дифференцироваться *in vitro* в любой тип клеток, имеющих в организ-

ме [7]. В надежде на их исключительный потенциал из бластоцисты человека был получен ряд линий ЭСК с целью лечения широкого спектра патологий [11, 42]. Существуют, тем не менее, некоторые сомнения по поводу сравнительной терапевтической ценности ЭСК и аутологичных взрослых клеток-предшественников (КП), что не может не огорчать, поскольку применение ЭСК в клинической практике ожидается не ранее чем через 10 лет, а КП на сегодня являются единственным безопасным терапевтическим агентом клеточной регенерации миокарда. Не исключено однако, что в будущем ЭСК станут мощной альтернативой взрослым КП.

Введение линий человеческих ЭСК в скелетную мышцу или семенник ведет к образованию тератомы. Тератома состоит из эндодермы, мезодермы и эктодермы, сформированных зрелыми клетками. Напротив, тератокарциномы содержат недифференцированные и стволовые клетки [7]. Несмотря на то что способность ЭСК к злокачественному перерождению окончательно не доказана, настораживает наличие ряда общих маркеров, включая Oct4 и Nanog, у ЭСК и клеток эмбриональной карциномы [7, 18]. Более того, регуляция процессов самообновления популяций ЭСК и клеток эмбриональной карциномы осуществляется сходным образом [7]. Связанные с широким дифференцировочным потенциалом ЭСК *in vivo* риски существенно лимитируют возможности их применения в исходном некоммитированном состоянии для лечения сердечной патологии [21, 26].

В этих исследованиях, в прямом противоречии с плюрипотентностью ЭСК, было отмечено появления кардиомиоцитов, но не капиллярных структур или артериол. То есть не происходило формирования функционально полноценного миокарда. В то же время *in vitro* ЭСК человека дифференцируются в клетки эндотелия и формируют микрососуды в подкожной клетчатке мышей с комбинированным иммунодефицитом (SCID) [30]. Дифференцировку ЭСК в кардиомиоциты относят на счет паракриновых сигналов реципиента, опосредованных белками суперсемейства TGF- $\beta$  [26].

Несмотря на регистрацию некоторого функционального улучшения, терапевтическое применение ЭСК сопряжено с риском развития существенных побочных эффектов. Тератомы относят к доброкачественным новообразованиям, однако локализация в сердце дает эффект биологической злокачественности. Особенно важно, что при внутривенном введении ЭСК они попадают и заселяют все органы, создавая риск неоплазии [54].

Предварительная дифференцировка ЭСК *in vitro* перед введением в поврежденный миокард теоретически способна уменьшить риск развития неоплазии [59]. Предполагается, что определенная степень

комитированности в направлении кардиомиоцитов способствует встраиванию трансплантируемых клеток в миокард и снижает вероятность дифференцировки ЭСК в нежелательном направлении, уменьшая тем самым риск формирования тератомы [53]. Несмотря на то, что морфология, фенотип и функциональные свойства полученных из ЭСК незрелых миоцитов были охарактеризованы, остаточный потенциал роста этих клеток пока не установлен. Кроме того, серьезной проблемой остается чистота выделяемых клеток, поскольку всегда есть риск присутствия плюрипотентных ЭСК среди развивающихся миоцитов, и инъекция такой суспензии может привести к образованию опухоли. До сих пор не отработан четкий метод дифференцировки ЭСК в кардиомиоциты *in vitro* [20]. Символично, что с помощью восьми факторов роста удалось лишь частично индуцировать специфический фенотип клеток. При этом в препарате постоянно присутствовала примесь нежелательных клеток [48]. Ни один из ростовых факторов не был способен стимулировать дифференцировку клеток единого типа. Именно поэтому в современных условиях не удастся в культуре получить из ЭСК гомогенную популяцию дифференцированных клеток.

Дополнительное ограничение применения ЭСК создает проблема иммунного отторжения аллогенных ЭСК или их дифференцированного потомства [12]. На ранних стадиях развития ЭСК принято считать «иммунопривилегированными», т. е. не распознаваемыми иммунной системой реципиента. Существуют, тем не менее, недавно полученные данные об экспрессии антигенов HLA первого класса на поверхности даже недифференцированных ЭСК, причем по мере созревания клеток уровень экспрессии возрастает [34]. Иммуносупрессивная терапия обыкновенно плохо переносится, и во всяком случае, существенно снижает качество жизни больного. В то же время не исключено, что интенсивные исследования в данной области помогут решить текущие биологические проблемы и изменят скептицизм в отношении перспектив терапевтического применения ЭСК.

Наконец, перспектива применения человеческих ЭСК порождает серьезные этические проблемы. Активные исследования человеческих ЭСК чрезвычайно привлекательны и перспективны, однако необходимость помогать страждущим не должна превалировать над моральным императивом отношения к человеку как к субъекту, а не как к объекту. Относительно недавно был предложен любопытный взгляд на проблему [28]. По аналогии с тем, как смерть взрослого человека регистрируется в соответствии с критериями смерти мозга, предлагается регистрировать смерть эмбриона по признаку утраты основной функции, каковой предлагается счи-

тат интегрированный показатель деления, роста и дифференцировки клеток эмбриона. Тем самым смерть эмбрионального организма заключается скорее в необратимом прекращении деления клеток, а не в смерти всех и каждой его клетки [28]. Около 60% оплодотворенных *in vitro* яйцеклеток прекращают деление через 24 часа. Часто это подавление роста связано с существенными генетическими нарушениями, однако аномальными являются необязательно все клетки эмбриона. В таких мозаичных эмбрионах удается обнаружить по меньшей мере один нормальный диплоидный бластомер [28]. Таким образом, этические нормы, действующие при пересадке органов, возможно распространить на сбор человеческих ЭСК из мертвых эмбрионов, создавая тем самым правовую базу, в рамках которой необходимость защиты человеческого достоинства более не вступает в конфликт с прогрессом в области биомедицинских исследований.

### Гематопозитические стволовые клетки

Костный мозг взрослого человека состоит из нескольких клеточных популяций. Помимо дифференцированных клеток, таких как адипоциты, остеобласты и остеокласты, а также клеток, образующих строму и сосуды, имеется популяция примитивных клеток. Эта популяция, в свою очередь, гетерогенна и состоит из недифференцированных гематопозитических стволовых клеток (ГСК) и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [43, 49]. Обе эти субпопуляции использовали для восстановления поврежденных органов [16, 27], однако чаще встречается применение неразделенной массы клеток костного мозга [6, 41]. В дальнейшем изложении мы будем называть эту гетерогенную клеточную популяцию костномозговыми клетками (КМК), имея в виду, что данный препарат состоит преимущественно из ГСК с той или иной примесью МСК и ЭСК.

Хотя ГСК были идентифицированы более четырех десятилетий тому назад, их выделение стало возможно значительно позднее, в связи с выявлением их поверхностных маркеров [55]. Маркеры ГСК различаются у разных видов. Фенотип мышинных ГСК: *c-kit+Sca-1+Thy-1-low* [39]. Однако функционально эти клетки гетерогенны. Было показано, что внутри данной популяции Мас-1 негативные, CD4-негативные клетки содержат длительно живущие, репопулирующие опустошенный облучением костный мозг клетки [36]. Напротив, слабо экспрессирующие Мас-1, CD4-негативный пул содержат короткоживущие репопулирующие клетки. Наконец, слабо экспрессирующие и Мас-1, и CD4-клетки содержат транзиторные мультипотентные предшественники, а также предшественники В-лимфоцитов [36]. Для выделения человеческих ГСК используют маркер CD34, хотя ГСК обнару-

живаются также в CD34-негативной фракции [17]. Еще один маркер человеческих ГСК – AC133 [5], хотя на сегодня специфический эпителиальный антиген створовых клеток окончательно не определен.

Несмотря на то что имеются определенные сомнения в терапевтической эффективности КМК при сердечной патологии [10], в целом ряде исследований было показано, что введение КМК улучшает функционирование больного сердца [13, 23, 57], однако механизм этого улучшения остается непонятным. Неясность в данном вопросе не повлияла на проведение клинических испытаний метода. Некоторые из этих испытаний уже завершены, а часть продолжается. Продемонстрирована безопасность данного подхода, и проводятся клинические испытания двойным слепым методом. Ограниченные возможности анализа регенерации миокарда у человека, связанные с трудностью получения биопсии миокарда, а также противоречивые результаты экспериментов на животных допускают разнообразные объяснения положительных результатов введения КМК. Обсуждаются три основные возможности, а именно развитие коронарных сосудов, восстанавливающих питание гибернированного миокарда, формирование *de novo* миоцитов и сосудов или активация роста резидентных клеток-предшественников через паракриновый эффект имплантированных КМК [13, 23, 57, 60]. Эти механизмы действия КМК не являются взаимоисключающими, и могут способствовать восстановлению больного сердца. Однако необходим серьезный анализ имеющихся на сегодня данных, с тем чтобы определить, что еще необходимо сделать для окончательного определения истинного места КМК в лечении сердечных заболеваний. Такой анализ может быть проведен посредством сравнения использованных клинических протоколов и результатов, полученных в экспериментах на животных.

Ограниченность терапевтического потенциала КМК давно не новость. Если бы циркулирующие КМК обладали способностью спонтанно заселять и восстанавливать поврежденные органы, зоны инфаркта в сердце, мозге, коже, почках и кишечнике быстро регенерировали бы, и большинства современных заболеваний человека просто бы не существовало. Поэтому исследования, основанные на использовании циркулирующих КМК, не способны ответить на существующие сегодня вопросы и только запутывают существо дела. Принципиальный вопрос, требующий серьезного изучения, заключается в следующем: способны ли КМК, введенные непосредственно в зону инфаркта или пограничную зону, дифференцироваться в клетки миокарда и способствовать его регенерации?

Для проведения такого рода исследований в настоящее время в качестве золотого стандарта пред-

ложены естественные генетические маркеры. В качестве маркера регенерирующих кардиомиоцитов широко применяются Y-хромосома и флюоресцентный белок EGFP [23]. Несколько лет назад *c-kit*-позитивные КМК были выделены от самцов трансгенных мышей, несущих меченый *c-myc* ядерный Акт под контролем миокард-специфического промотора тяжелой цепи  $\alpha$ -миозина [49]. Эти клетки вводили самкам мышей линии, использованной для получения трансгенных животных, в зону острого инфаркта сразу после индукции и через несколько дней после этого изучали процессы регенерации. В участке вновь сформированного миокарда были обнаружены мелкие миоциты, экспрессирующие  $\alpha$ -актин саркомеров, тропонин I,  $\alpha$ -актинин, коннексин 43 и N-кадгерин. Во всех случаях ядра этих развивающихся миоцитов положительно окрашивались на *c-myc*.

Сосудистые структуры и CD45-положительные клетки в восстановленной ткани были *c-myc*-отрицательными. Y-хромосома находилась в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, но не в CD45-положительных клетках. Таким образом, введенные в погибший миокард КМК не дифференцируются по гематопоезическому пути, но приобретают фенотип кардиомиоцитов и восстанавливают поврежденное сердце.

В более поздних исследованиях в качестве механизма благоприятного воздействия клеточной терапии на ишемизированный миокард наряду с регенерацией мертвой ткани изучалась активация резидентных клеток-предшественников в поврежденной стенке желудочка [23, 57]. Для точной сравнительной оценки формирования кардиомиоцитов и коронарных сосудов в пограничной с инфарктом зоне и в отдаленных участках сердца использовали морфометрические методы наряду с применением маркеров клеточного цикла. Несмотря на использование одинаковых протоколов для регистрации роста миоцитов и сосудов, противоречивые результаты были получены в отношении паракринового эффекта введенных КМК [23, 57]. При этом в одном случае использовали обогащенную популяцию мышинных *c-kit*-положительных КМК, а в другом – новую популяцию КМК человека [57]. Обе клеточные популяции обладали способностью к дифференцировке в клетки сердца, однако человеческие КМК наряду с этим стимулировали выраженную регенеративную реакцию в живых клетках зоны инфаркта. Таким образом, специфические КМК человека способны трансдифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, а также клетки эндотелия в условиях *in vitro* и *in vivo* [13, 57]. Дополнительно уникальная клеточная популяция может индуцировать эндогенную неоваскуляризацию и кардиомиогенез [57]. Эти результаты поддержива-

ют предположение о способности КМК приобретать сердечный фенотип и потенцировать ростовые резервы взрослого сердца. Суммарно проведенные исследования указывают на серьезный терапевтический потенциал КМК в отношении сердечной патологии человека [3, 47].

### Мезенхимальные стволовые клетки

Термин «мезенхимальные стволовые клетки» (МСК) был введен в практику в 1961 году А.Я. Фриденштейном, продемонстрировавшим наличие остеогенных предшественников среди клеток стромы костного мозга. В дальнейшем были отработаны условия размножения и дифференцировки этих клеток, и было показано, что они быстро пролиферируют и образуют колонии различного размера и клеточной плотности, состоящие из нескольких линий мезенхимальных клеток [14]. МСК экспрессируют SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90, CD106, CD120a и CD124 [43] и негативны по маркерам гематопоезического ростка, включая CD34 и общий лейкоцитарный маркер CD45 [43]. Однако Prockop и ряд других исследователей [51] придерживаются мнения, что МСК невозможно идентифицировать исключительно по экспрессии антигенов, но необходимо функциональное подтверждение их мультипотентности. Таким образом, окончательный консенсус о свойствах МСК пока не достигнут.

Несмотря на то что МСК обладают способностью к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток, их участие в физиологическом процессе обновления клеток органов, в которых они локализируются, остается под вопросом. Тем не менее МСК считают перспективной клеткой для реконструкции органов и целевой доставки генов [27]. Их легко трансфецировать генетическими конструкциями, и они живут в организме длительное время после трансплантации [52], сохраняя при этом способность к дифференцировке по нескольким направлениям. Хорошим примером безопасности и эффективности клинического применения МСК является их использование для восстановления хрящевой и костной тканей. Клинические испытания, базирующиеся на терапевтическом потенциале МСК, проводились и проводятся по всему миру; МСК внутривенно вводили детям с генетическими нарушениями остеогенеза, *osteogenesis imperfecta*. Так впервые было показано, что МСК костномозгового происхождения способны заселять другие органы, оказывая при этом благоприятное воздействие. Недавно была предпринята попытка введения аутологичных МСК онкологическим больным в надежде стимулировать восстановление гематопоеза в ходе химиотерапии. В исследованиях на животных разных видов было показано, что костномозговые МСК проявляют хоуминг в отношении сердца и способ-

твуют регенерации миокарда после инфаркта [50]. При этом регенерация в результате введения МСК, возможно, опосредована паракриновым действием. Трудно предсказать, найдут ли МСК применение в качестве средства лечения ишемической болезни сердца человека, но на сегодня это представляется вполне вероятным.

### Клинические испытания

Наряду с изучением механизмов влияния генных препаратов и стволовых клеток на функционирование сердечной мышцы и регенерацию сосудов проведены и проводятся в настоящее время целый ряд клинических испытаний разнообразных вариантов терапии, основанной на применении вышеуказанных методов. Так, Mariann Gyöngyösi и соавт. (2009) провели рандомизированное исследование результатов комбинированного (локально и внутривенно) введения костномозговых мононуклеарных клеток костномозгового происхождения на ранних (3–6 недель) и поздних (3–4 месяца) стадиях инфаркта миокарда (MYSTAR). Им удалось показать, что в обеих группах происходит умеренное, но статистически значимое уменьшение размеров инфаркта и улучшение функции левого желудочка.

М. Chochola и соавторы [8] продемонстрировали перспективность внутриартериального введения костномозговых мононуклеаров для лечения больных критической (предампуционной) ишемией нижних конечностей.

Опираясь на положительные результаты, полученные при применении алогенных эмбриональных стволовых клеток для лечения врожденной кардиомиопатии [56], на экспериментальной модели исследовали механизмы, лежащие в основе достигнутого эффекта. Им удалось продемонстрировать дифференцировку пересаженных клеток в мышечную сердечную ткань, сопровождаемую уменьшением зон фиброза и улучшением сократительной функции.

Группа экспертов медицинского страхового общества «Ассоциация Синего Креста и Синего Щита» провела ретроспективный анализ результатов клинических испытаний применения аутологичных клеток-предшественников для лечения ишемической болезни сердца (<http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/23/autologous-progenitor-cell.html>). Для анализа были отобраны суммирующие результаты клинических испытаний 15 публикаций в реферируемых англоязычных журналах за период с января 1995-го по август 2008 г. Кроме того, количество проанализированных больных в каждом исследовании составляло не менее 25 для острой ишемической болезни сердца и не менее 10 для хронической ИБС. В наиболее крупных из проанализированных испытаний – REPAIR-AMI [47] и

ASTAMI [32] были получены наиболее значимые результаты. В большинстве испытаний в качестве основного критерия эффективности клеточной терапии использовали функцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Количественный мета-анализ этого показателя по 10 испытаниям, в которых исследовались больные острой ИБС, показал среднее увеличение ФВЛЖ на 3% ( $p < 0,00001$ ). В то же время авторы отмечают недостаточность имеющихся в литературе данных для вынесения окончательного заключения о целесообразности применения клеточной терапии для лечения ИБС, поскольку за исключением ФВЛЖК, результаты сравнительной оценки других клинических параметров в контрольной и опытной группах не столь однозначны.

В связи с этим представляет интерес возможность применения клеточной терапии ИБС в комбинации с факторами, стимулирующими накопление стволовых клеток в ишемизированной ткани. В клинике часто пересадку клеток костного мозга предваряют введением G-CSF – фактора, стимулирующего мобилизацию гематопозитических клеток-предшественников в участке ишемии сердечной мышцы (nature clinical practice CARDIOVASCULAR MEDICINE september 2008 vol. 5 no 9, p. 590–591). Дополнительные возможности в этом направлении были продемонстрированы С. Napoli и соавт. [37], в экспериментальной модели ишемии задней конечности на мышцах показавшими, что комбинированное введение двух факторов – G-CSF и паратироидного гормона (ПТГ) – улучшает результаты последующей клеточной терапии [37]. По их данным, введение G-CSF/ПТГ приводит к увеличению интенсивности кровотока, плотности капиллярной сети и количества циркулирующих клеток в зоне ишемии. Параллельно с этим происходит уменьшение концентрации воспалительных и апоптотических клеток. Обнадешивающие данные получены в результате проведения первой фазы клинических испытаний, где было показано, что больные не-ходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина хорошо переносят введение ПТГ в течение 14 дней [1].

Совершенно новое направление исследований связано с возможностью создания пациент-специфических плюрипотентных клеток-предшественников посредством генетической модификации [44]. Воодушевление научного сообщества вызывает принципиальная возможность лечить такие состояния, которые прежде признавались неизлечимыми. Однако на этом светлом пути еще предстоит преодолеть многочисленные препятствия, связанные с отбором генов-кандидатов, способов введения, разработкой безопасных для пациента средств генетической трансформации и т. п. [2].

Для клинического применения трансплантации клеток-предшественников определяющими кри-

териями должны быть *безопасность и эффективность* этого метода лечения в каждом конкретном случае.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams G.B. et al. Therapeutic targeting of a stem cell niche // *Nat Biotechnol.* 2007. Vol. 25. P. 238–243.
2. Ahrlund-Richter L., De Luca M., Marshak D. et al. Isolation and Production of Cells Suitable for Human Therapy: Challenges Ahead // *Cell Stem Cell.* 2009. Vol. 4. P. 20–26.
3. Angoulvant D., Fazel S., Li R.K. Neovascularization derived from cell transplantation in ischemic myocardium // *Mol Cell Biochem.* 2004. Vol. 264. P. 133–142.
4. Asahara T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ. Res.* 1999. Vol. 85. P. 221–228.
5. Bhatia M. AC133 expression in human stem cells // *Leukemia.* 2001. Vol. 15. P. 1685–1688.
6. Brittan M., Braun K.M., Reynolds L.E. et al. Bone marrow cells engraft within the epidermis and proliferate *in vivo* with no evidence of cell fusion // *J. Pathol.* 2005. Vol. 205. P. 1–13.
7. Chambers I., Smith A. Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells // *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 7150–7160.
8. Chochola M., Pytlík R., Kobyłka P. et al. Autologous intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with critical leg ischemia // *Int. Angiol.* 2008. Vol. 27 (4). P. 281–290.
9. Condorelli G., Borello U., De Angelis L. et al. Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implication for myocardium regeneration // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* 2001. Vol. 98. P. 10733–10738.
10. Davani S., Deschaseaux F., Chalmers D. et al. Can stem cells mend a broken heart? // *Cardiovasc Res.* 2005. Vol. 65. P. 305–316.
11. Doss M.X., Koehler C.I., Gissel C. et al. Embryonic stem cells: a promising tool for cell replacement therapy // *J. Cell Mol. Med.* 2004. Vol. 8. P. 465–473.
12. Drukker M., Benvenisty N. The immunogenicity of human embryonic stem-derived cells // *Trends Biotechnol.* 2004. Vol. 22. P. 136–141.
13. Fernandez-Aviles F., San Roman J.A., Garcia-Frade J. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction // *Circ Res.* 2004. Vol. 95. P. 742–748.
14. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guineapig bone marrow and spleen cells // *Cell Tissue Kinet.* 1970. Vol. 3. P. 393–403.
15. Galli D., Innocenzi A., Staszewsky L. Mesoangioblasts, vessel-associated multipotent stem cells, repair the infarcted heart by multiple cellular mechanisms. A comparison with bone marrow progenitors, fibroblasts and endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 692–697.
16. Grove J.E., Bruscia E., Krause D.S. Plasticity of bone marrow derived stem cells // *Stem Cells.* 2004. Vol. 22. P. 487–500.
17. Guo Y., Lubbert M., Engelhardt M. CD34-hematopoietic stem cells: current concepts and controversies // *Stem Cells.* 2003. Vol. 21. P. 15–20.
18. Hatano S.Y., Tada M., Kimura H. et al. Pluripotential competence of cells associated with Nanog activity // *Mech Dev.* 2005. Vol. 122. P. 67–79.
19. Hattan N., Kawaguchi H., Ando K. et al. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice // *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 65. P. 334–344.
20. Heng B.C., Haider H.K., Sim E.K. et al. Comments about possible use of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes to direct autologous adult stem cells into the cardiomyogenic lineage // *Acta Cardiol.* 2005. Vol. 60. P. 7–12.
21. Hodgson D.M., Behar A., Zingman L.V. et al. Stable benefit of embryonic stem cell therapy in myocardial infarction // *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. H471–H479.
22. Isner J.M. Myocardial gene therapy // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 234–239.
23. Kajstura J., Rota M., Whang B. et al. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 127–137.
24. Kaushal S. et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial.
25. Khurana R., Simons M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease // *Trends Cardiovasc. Med.* 2003. Vol. 13. P. 116–122.
26. Kofidis T., deBruin J.L., Yamane T. et al. Stimulation of paracrine pathways with growth factors enhances embryonic stem cell engraftment and host-specific differentiation in the heart after ischemic myocardial injury // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 2486–2493.
27. Koh C.J., Atala A. Tissue engineering, stem cells, and cloning: opportunities for regenerative medicine // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 1113–1125.
28. Landry D.W., Zucker H.A. Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. P. 1184–1186.
29. Leong F.T., Freeman L.J. Acute renal infarction // *J. R. Soc. Med.* 2005. Vol. 98. P. 121–122.
30. Levenberg S., Golub J., Amit M. et al. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2002. Vol. 99. P. 4391–4396.
31. Li R.K., Jia Z.Q., Weisel R.D., Merante F., Mickle D.A. Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function // *J. Mol. Cell Cardiol.* 1999. Vol. 31. P. 513–522.
32. Lunde K., Solheim S., Aakhus S. et al. Exercise capacity and quality of life after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: results from the Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction (ASTA-

- MI) randomized controlled trial // *Am. Heart J.* 2007. Vol. 154. P. 710.e1–710.e8.
33. *Majka S.M. et al.* Distinct progenitor populations in skeletal muscle are bone marrow.
  34. *Martin M.J., Muotri A., Gage F., and Varki A.* Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 228–232.
  35. *Menasche P.* Skeletal muscle satellite cell transplantation // *Cardiovasc. Res.* 2003. Vol. 58. P. 351–357.
  36. *Morrison S.J., Weissman I.L.* The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype // *Immunity.* 1994. Vol. 1. P. 661–673.
  37. *Napoli C. et al.* Therapeutic targeting of the stem cell niche in experimental hindlimb ischemia // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 5. P. 571–579.
  38. *Odorico J.S., Kaufman D.S., Thomson J.A.* Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines // *Stem Cells.* 2001. Vol. 19. P. 193–204.
  39. *Osawa M., Nakamura K., Nishi N. et al.* *In vivo* self-renewal of c Kit+ Sca-1+Lin(low/-) hematopoietic stem cells // *J. Immunol.* 1996. Vol. 156. P. 3207–3214.
  40. *Otani A. et al.* Bone marrow derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 1004–1010.
  41. *Palermo A.T., Labarge M.A., Doyonnas R., Pomerantz J., and Blau H.M.* Bone marrow contribution to skeletal muscle: a physiological response to stress // *Dev Biol.* 2005. Vol. 279. P. 336–344.
  42. *Pera M.F., Trounson A.O.* Human embryonic stem cells: prospects for development // *Development.* 2004. Vol. 131. P. 5515–5525.
  43. *Pittenger M.F., Martin B.J.* Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. P. 9–20.
  44. *Rao M., Condic M.L.* Alternative Sources of Pluripotent Stem Cells: Scientific Solutions to an Ethical Dilemma // *Stem Cells and Development.* 2008. Vol. 17. № 1. P. 1–10.
  45. *Reyes M. et al.* Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 337–346.
  46. *Sata M. et al.* Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 403–409.
  47. *Schachinger V., Erbs S., Elsasser A. et al.* (2006). Improved clinical outcomes after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2775–2783.
  48. *Schulinder M., Yanuka O., Itskovitz-Elder J., Melton D., Benvenisty N.* Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000. Vol. 97. P. 11307–11312.
  49. *Shizuru J.A., Negrin R.S., Weissman I.L.* Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hematolymphoid system // *Annu Rev Med.* 2005. Vol. 56. P. 509–538.
  50. *Silva G.V., Litovsky S., Assad J.A.R., Sousa A.L.S. et al.* Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 150–156.
  51. *Smith J.R., Pochampally R., Perry A., Hsu S.C., Prockop D.J.* Isolation of a highly clonogenic and multipotential subfraction of adult stem cells from bone marrow stroma // *Stem Cells.* 2004. Vol. 22. P. 823–831.
  52. *Takeda Y., Mori T., Imabayashi H., Kiyono T. et al.* Can the life span of human marrow stromal cells be prolonged by bmi-1, E6, E7, and/or telomerase without affecting cardiomyogenic differentiation? // *J. Gene Med.* 2004. Vol. 6. P. 833–845.
  53. *Tzukerman M., Rosenberg T., Ravel Y. et al.* An experimental platform for studying growth and invasiveness of tumor cells within teratomas derived from human embryonic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003. Vol. 100. P. 13507–13512.
  54. *Wang J.S., Shum-Tim D., Chedrawy E. et al.* The coronary delivery of marrow stromal cells for myocardial regeneration: pathophysiological and therapeutic implications // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 122 (4). P. 699–705.
  55. *Weissman I.L., Anderson D.J., Gage F.* Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations // *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001. Vol. 17. P. 387–403.
  56. *Yamada S., Nelson T.J., Crespo-Diaz R.J. et al.* Embryonic stem cell therapy of heart failure in genetic cardiomyopathy *Stem Cells.* 2008. Vol. 26 (10). P. 2644–2653.
  57. *Yoon Y.S., Wecker A., Heyd L., Park J.S. et al.* Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 326–338.
  58. *Young P.P., Hofling A.A., Sands M.S.* VEGF increases engraftment of bone marrow-derived endothelial progenitor cells (EPCs) into vasculature of newborn murine recipients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 11951–11956.
  59. *Yuasa S., Itabashi Y., Koshimizu U., Tanaka T. et al.* Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells // *Nat. Biotechnol.* 2005. Vol. 23. P. 607–611.
  60. *Zhang M., Methot D., Poppa V., Fujio Y. et al.* Cardiomyocyte grafting for cardiac repair: graft cell death and anti-death strategies // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2001. Vol. 33. P. 907–921.

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

*Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Острое повреждение почек (ОПП) является более широким понятием, чем острая почечная недостаточность, поскольку даже незначительные изменения почечной функции оказывают существенное влияние на результаты лечения – как ближайшие, так и отдаленные. Возникновение ОПП увеличивает риск летального исхода, сроки госпитализации и стоимость лечения. В последние годы особое внимание уделяется ранней диагностике ОПП. С этой целью исследуются новые биомаркеры. Предложенная в 2004 году классификация глубины поражения почек RIFLE обеспечивает унифицированный подход к определению ОПП и облегчает сравнение результатов различных исследований.

*Ключевые слова: острое повреждение почек, острая почечная недостаточность*

## ACUTE KIDNEY INJURY: HISTORICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC CRITERIA

*Kopylova J.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

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

The in-depth review is dedicated to the acute kidney injury. This conception is wider than acute renal failure. Even minor decline of renal function bias outcomes, so early diagnosis of acute renal injury is exceedingly important. The new markers of kidney injury are actively investigated. RIFLE criteria provide universal approach to a problem at first, and allow comparison of study results at second.

*Key words: acute kidney injury, acute renal failure*

Термин острая почечная недостаточность (ОПН) вошел в медицинский лексикон относительно недавно. Первое описание ОПН, или *ischuria renalis*, было дано в 1802 году William Heberden. В начале прошлого века ОПН, названная затем острой Брайтовой болезнью, была подробно описана William Osler (1909 г.) как результат воздействия токсических веществ, беременности, родов, травм или операций на почках [1]. Во время первой мировой войны синдром ОПН получил название военного нефрита и был описан во множестве публикаций [2]. Это название было забыто до начала второй мировой войны, когда Wywaters и Beall опубликовали свой классический труд, посвященный синдрому длительного сдавливания [3]. Считается, что заслуга внедрения термина «ОПН» принадлежит Н.В. Smith, который впер-

вые употребил его в 1951 году в главе «Острая почечная недостаточность, связанная с травматическими поражениями» своего руководства «Почка – строение и функция у здорового человека и при заболеваниях» (1951) [4]. В том же году проблеме ОПН был посвящен целый номер *Journal of Clinical Investigation* [5].

В большинстве обзоров и руководств под термином острой почечной дисфункции подразумеваются ее наиболее тяжелые проявления – анурия или олигурия и высокие показатели азотемии. И только в последние годы клинически важным признается и умеренное снижение почечной функции, в частности, разработчиками шкалы SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score) [6] и авторами работ по изучению нефропатий, индуцированных рентгеноконтрастными препаратами [7].

*Статья поступила в редакцию 10.11.09 г.*

**Контакты:** Копылова Юлия Валерьевна, врач-нефролог центра гемодиализа ФГУ ФНЦТИО. Тел.: 8-985-238-71-72 (моб.), (499) 158-22-33 (раб.), e-mail: julika.dr@gmail.com



Для большинства жизненно важных органов повреждение и снижение функции тесно связаны. Для некоторых из них нарушение функции проявляется только при серьезном повреждении. Так, около 80% печени должно быть повреждено для проявления клинических симптомов. Для других органов нарушение функции может быть значительно более выраженным, чем повреждение, его вызвавшее. Печень является уникальным органом в том смысле, что нарушение функции проявляется на самой ранней стадии ее повреждения. На падение артериального давления и увеличение продукции вазопрессина нормально функционирующая почка отвечает уменьшением количества мочи и снижением скорости клубочковой фильтрации (КФ). Поэтому в ряде случаев отсутствие снижения КФ и количества мочи при гиповолемии является проявлением нарушения функции почек. Изменения количества мочи и скорости КФ, являясь признаками почечной недостаточности, не служат ни необходимыми, ни достаточными условиями для диагностики почечной патологии [8, 9].

Несомненно, имеются различия между нормально функционирующей, но стрессовой почкой и почкой больной или поврежденной. Например, в случае выраженного уменьшения внеклеточного объема снижается КФ. При снижении КФ увеличивается реабсорбция натрия и воды, меньшее их количество остается в просветах канальцев. Меньшее количество канальцевого фильтрата означает уменьшение количества мочи и снижение экскреции азотистых шлаков. Эта форма азотемии называется преренальной, то есть ее причина находится «до» почки. Часто очень трудно дифференцировать преренальную азотемию от «интратенальной», и в некоторых ситуациях, например при сепсисе, такие классические инструменты, как анализ мочи, могут вводить врача в заблуждение [10, 11]. Хотя концепция преренальной азотемии удобна для понимания патофизиологии процесса повреждения почек, изолированная преренальная азотемия редко встречается в клинических условиях [10–12].

### **Определение и классификация острой почечной недостаточности. Критерии диагностики**

Среди авторов до сих пор нет согласия относительно диагностических критериев и клинического определения ОПН, в результате чего существует множество различных дефиниций. В настоящее время в литературе их встречается не менее 35; это, по-видимому, связано с различным подходом к характеристике пациентов [13]. Такая неопределенность, вероятно, является причиной широкого распространения данных о частоте возникновения (1–31%) и смертности при ОПН (28–82%) [14, 15].

Очевидно, что если один автор определяет ОПН как 25% или большее повышение креатинина сыворотки крови, а другой – как потребность в замещающей терапии, то эти исследователи описывают различные группы пациентов. Имеется линейная корреляция между выраженностью нарушения почечной функции и исходом ОПН. По данным Kelum с соавт., чем строже и точнее подходят исследователи к определению ОПН, тем более высокие результаты смертности они сообщают [13].

Несмотря на улучшение понимания патогенеза ОПН, многие аспекты в понимании этой патологии остаются дискуссионными и не соответствуют современным представлениям. Помимо сильного, независимого влияния на смертность ОПН связана со значительным увеличением срока госпитализации и высокой стоимостью лечения. Chertow с соавт. показали, что увеличение концентрации креатинина крови более чем на 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л) связано со статистически достоверным ростом смертности и продолжительности пребывания больного в стационаре. При этом общие затраты на лечение выросли в среднем на 8900\$. [16]. По данным Dasta с соавт., у пациентов, перенесших операции на сердце в клинике Питтсбургского университета с 1998-го по 2002 год, даже незначительное повышение концентрации креатинина крови ( $\geq 0,3$  мг/дл) было связано с 2,2-кратным увеличением смертности, 1,6-кратным увеличением времени пребывания в отделении интенсивной терапии и 1,6-кратным увеличением всех послеоперационных затрат [17].

Причины, по которым столь незначительное нарушение почечной функции ведет к увеличению госпитальной смертности, не вполне ясны. Вероятно, имеют значение перегрузка жидкостью, задержка уремических токсинов, ацидоз, электролитные нарушения, повышенный риск инфекционных осложнений, анемия [18]. Многочисленные клинические исследования, направленные на определение связи острого нарушения функции почек и сопутствующих ей факторов со смертностью пациентов, позволяют заключить, что почечная дисфункция независимо от других факторов влияет на исход заболевания. При этом более выраженное нарушение функции почек связано с худшим исходом, чем менее выраженное [13]. Ранняя диагностика и, соответственно, своевременное начало лечения являются основными задачами при ОПН. Пропорциональное увеличение концентрации сывороточного креатинина и строгий контроль диуреза в течение многих лет и до настоящего времени являются очень важными показателями снижения функции почек. Однако в последние годы выявлен ряд веществ, появление или изменение концентраций которых в крови и моче пациента позволяет раньше и точнее выявить ОПН.

Появление в моче *цистатина С*, *молекулы-1 повреждения почек*, *интерлейкина-18* и *желатиназо-ассоциированного липокалина* свидетельствует о развитии острого канальцевого некроза (ОКН). Эти биомаркеры позволяют определить время возникновения, тяжесть, продолжительность существования повреждения, выявить его этиологию.

Рост концентрации креатинина сыворотки крови отмечается существенно позднее [19–22].

Сывороточный цистатин С – эндогенный ингибитор цистеиновой протеиназы с низким молекулярным весом. Как эндогенный маркер почечной функции он близок к идеальному и показывает лучшие результаты по сравнению с сывороточным креатинином [19]. При остром повреждении почек цистатин С определяется в моче и может быть инструментом количественной оценки тяжести канальцевых нарушений [23]. В проспективном исследовании Herget-Rosenthal с соавт. при обследовании тяжелых больных с острым поражением почек было выявлено, что цистатин С мочи позволяет с высокой достоверностью предсказать дальнейшую потребность в заместительной почечной терапии и превосходит в этом другие биомаркеры мочи [19].

Молекула-1 поражения почек (МПП-1) – трансмембранный гликопротеин 1-го типа, который в норме присутствует в почечной ткани в минимальном количестве. В то же время в ряде работ продемонстрировано значительное увеличение его присутствия в клетках проксимальных почечных канальцев в ответ на ишемическое или нефротоксическое острое поражение почек [21, 24, 25]. Таким образом, МПП-1 является ранним неинвазивным биомаркером для острого поражения почек, связанного с повреждением проксимальных почечных канальцев.

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (НГАЛ) принадлежит к семейству более чем 20 секреторируемых белков родственной структуры. НГАЛ человека имеет молекулярный вес 25 000 Da и ковалентно связан с желатиназой нейтрофильных лейкоцитов. Mishra с соавт. показали, что уровень НГАЛ в моче значительно возрастает в ответ на ишемическое или нефротоксическое поражение почек [20, 26, 27]. Концентрация НГАЛ в моче была исследована у пациентов, которым выполнялись кардиохирургические операции с ИК. Увеличение концентрации НГАЛ в моче и сыворотке крови отмечалось в пределах 2 часов после операции и с высокой степенью достоверности предвещало возникновение острого поражения почек последующие 1–3 дня [20].

Экспериментальные исследования показали, что ИЛ-18, являясь провоспалительным цитокином и, возможно, медиатором поражения канальцев, может продуцироваться в проксимальных канальцах

и определяться в моче больных с ишемическим ОПП [28]. Parikh с соавт. обнаружили существенно более высокую концентрацию ИЛ-18 в моче пациентов с острым поражением почек по сравнению с аналогичным показателем у больных с преренальной азотемией, инфекцией мочевыводящих путей, ХПН и здоровых добровольцев [29, 30]. В группе пациентов, которым были произведены кардиохирургические вмешательства с ИК, ИЛ-18 был обнаружен в пределах 4–6 часов после операции и достигал максимума через 12 часов в подгруппе больных, у которых впоследствии развилось ОПП. Если бы диагноз устанавливался традиционно, по возрастанию концентрации сывороточного креатинина на 50% в сравнении с базовым значением, ОПП было бы выявлено только через 48–72 часа после ИК. Кроме того, было обнаружено, что увеличение концентрации ИЛ-18 мочи в раннем послеоперационном периоде позволяет предсказать развитие ОПП в течение ближайших 24 часов с вероятностью 73% [22].

Тем не менее современные рекомендации по диагностике ОПП основаны на традиционных критериях – динамике сывороточной концентрации креатинина и количестве отделяемой за единицу времени мочи.

Для разработки общепринятой классификации острого повреждения почек в 2003 году была создана группа экспертов по острой почечной дисфункции (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI), в состав которой вошли нефрологи и реаниматологи. Этой группой были предложены критерии RIFLE [31]. В шкале RIFLE степени нарушения функции почек разделены по тяжести – Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность) – и двум исходам – Loss (потеря функции) и End Stage Kidney Disease (терминальная почечная недостаточность). Три стадии тяжести определяют на основе динамики креатинина сыворотки крови и количества выделяемой мочи. Исходы (Loss и End Stage Kidney Disease) определяют по продолжительности отсутствия функции почек (рис.).

Данная классификация включает раздельную оценку креатинина сыворотки крови и количества выделяемой мочи. Необходимо отметить, что RIFLE действительна и в случае 3-кратного роста креатинина сыворотки, и при выявлении повышения креатинина до 350 мкмоль/л, и даже при остром увеличении концентрации креатинина хотя бы на 44 мкмоль/л. Форма диаграммы указывает на то, что большинство пациентов (высокая чувствительность) будут включены в группу с легкими нарушениями, включая некоторое количество больных, не имеющих поражения почек (низкая чувствительность). Напротив, в нижней части диаграммы, где критерии оценки более жесткие, а следовательно,

	Критерии КФ	Критерии диуреза	
Риск	Повышение креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ более чем на 25%	Диурез менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час – более 6 часов	Высокая чувствительность
Повреждение	Повышение креатинина в 2 раза или снижение СКФ более чем на 50%	Диурез менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час – более 12 часов	
Недостаточность	Повышение креатинина в 3 раза или снижение СКФ более чем на 75% Креатинин выше 300 мкмоль/л Острое повышение на 44 мкмоль/л	Диурез менее 0,3 мл на 1 кг / час более 24 часов; анурия более 12 часов	Высокая специфичность
Утрата	Персистирующая ОПН – полная утрата почечной функции на период свыше 4 недель		
Терминальная стадия	Терминальная почечная недостаточность		

Рис. Классификация выраженности острого повреждения почек RIFLE

и более специфичные, некоторые пациенты отсутствуют. У пациентов с неизвестным базовым уровнем креатинина крови ADQI рекомендует рассчитывать его по формуле, разработанной в исследовании MDRD (Модификация диеты при заболеваниях почек) и предполагающей, что нижняя граница базовой КФ составляет как минимум 75 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [31]. После опубликования RIFLE в 2004 году многие специалисты стали применять ее в своих исследованиях для оценки частоты возникновения и исходов острого нарушения функции почек. Это касается, в частности, кардиохирургических больных [32, 33] и пациентов после трансплантации печени [34]. Шкала RIFLE является наиболее используемой для определения острой почечной недостаточности в реаниматологической и нефрологической литературе [35–39]. Общее число пациентов, включенных в исследования с применением RIFLE, превышает 200 000 [40].

В 2004 году при поддержке реаниматологических и нефрологических обществ была организована Acute Kidney Injury Network (Рабочая группа по острому повреждению почек), членами которой был предложен термин АКІ (острое повреждение почек – ОПП) для определения широкого спектра острой почечной дисфункции от самых ранних и легких форм до случаев, когда необходима заместительная терапия. Термин ОПП призван выразить обратимую природу повреждения почек в большинстве случаев. В 2007 году AKIN предложила модификацию критериев RIFLE [41], в соответствии с которой:

- к категории «Риск» относят пациентов с увеличением концентрации креатинина в крови, начиная с 0,3 мг/дл, даже если это увеличение не достигает 50% от базового значения;
- устанавливается 48-часовой интервал времени для документирования любого критерия;
- пациента относят к категории «Недостаточность» в случае применения заместительной почечной терапии независимо от концентрации сывороточного креатинина и количества мочи к моменту начала ЗПТ.

Предложено также вместо стадий R, I и F использовать цифры 1, 2, 3.

В то же время, по данным недавно проведенного исследования Bagshaw с соавт., применение вышеописанных модификаций не позволило существенно улучшить чувствительность, надежность и предиктивную способность шкалы RIFLE [42].

Критерии RIFLE более чувствительны для определения острого повреждения почек по сравнению с большинством традиционных применяемых классификаций. Частота ОПП, определенная по критериям RIFLE, намного выше (в 2–10 раз), чем частота ОПН, определенная по другим критериям. В то же время применение RIFLE имеет свои ограничения. Например, в ней не учитываются тяжесть предсуществующей патологии и патогенез почечного повреждения. Касается это и критерия количества выделяемой мочи. Уменьшение мочеотделения является высокоспецифичным и чувствительным симптомом для острого повреждения почек, однако

его значимость может снижаться при применении диуретиков. Этот фактор не учитывается авторами RIFLE, хотя, по данным литературы, диуретики используются при лечении 59–70% пациентов с ОПП [43, 44]. Кроме того, точность измерения количества выделяемой мочи может страдать при использовании мочевых катетеров в случае нарушения их проходимости. Возможно, что для стадий «Риск», «Повреждение» и «Недостаточность» уменьшение количества мочи не будет соответствовать повышению креатинина крови; то есть тяжесть поражения почек у пациентов в стадии «Риск», определенная по повышению концентрации креатинина крови, будет большей, чем у пациентов в этой же стадии, определенной по количеству отделяемой мочи. Другим ограничением является обязательное наличие базовой концентрации креатинина, которая не всегда известна у пациентов при экстренной госпитализации.

Несмотря на перечисленные ограничения, внедрение критериев RIFLE позволило обеспечить своевременную диагностику ОПП. Кроме того, выявлена четкая связь между глубиной нарушения почечной функции сообразно критериям RIFLE и уровнем смертности. И самое главное, RIFLE позволяет стандартизировать подходы к проблеме ОПП и сравнивать результаты исследований различных групп пациентов.

На наш взгляд, главными проблемами при ОПП остаются определение показаний к заместительной почечной терапии, выявление оптимальных методик и режимов ее проведения. На решение именно этих вопросов направлено большинство современных исследований. Более подробно эта проблема будет рассмотрена в последующих публикациях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ekhoian G.* Emergence of the concept of acute renal failure // *Am. J. Nephrol.* 2002. Vol. 22. P. 225–230.
2. *Davies F., Weldon R.* A contribution to the study of 'war nephritis' // *Lancet.* 1917. Vol. 2. P. 118–120.
3. *Bywaters E.G., Beall D.* Crush injuries with impairment of renal function // *Br. Med. J.* 1941. Vol. 1. P. 427–432.
4. *Smith H.W.* The kidney – structure and function in health and disease // Oxford: Oxford University Press. 1951.
5. *Oliver J., Mac O.M., Tracy A.* The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode // *J. Clin. Invest.* 1951. Vol. 30. P. 1307–1439.
6. *Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med.* 1996. Vol. 22. P. 707–710.
7. *Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I.* The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 1489–1494.
8. *Kellum J.A.* Acute kidney injury // *Crit Care Med.* 2008. Vol. 36. P. S141–S145.
9. *Thurau K., Boylan J.W.* Acute renal success: the unexpected logic of oliguria in acute renal failure // *Am. J. Med.* 1976. Vol. 61. P. 308–315.
10. *Bagshaw S.M., Langenberg C., Wan I. et al.* A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure // *Crit Care Med.* 2007. Vol. 36. P. 1592–1598.
11. *Bagshaw S.M., Langenberg C., Bellomo R.* Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. P. 695–705.
12. *Kellum J.A.* Prerenal azotemia: still a useful concept? // *Crit Care Med.* 2007. Vol. 35. P. 1630–1631.
13. *Kellum J.A., Levin N., Bouman C., Lameire N.* Developing a consensus classification system for acute renal failure // *Curr Opin Crit Care.* 2002. Vol. 8. P. 509–514.
14. *Vivino G., Antonelli M., Moro M. et al.* Risk factors for acute renal failure in trauma patients // *Intensive Care Med.* 1998. Vol. 24. P. 808–814.
15. *Schiffel H., Lang S.M., Fischer R.* Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure // *N Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 305–310.
16. *Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3365–3370.
17. *Dasta J., Kane-Gill S., Durtschi A. et al.* Cost and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1970–1974.
18. *Hoste E.A., Kellum J.A.* ARF in the critically ill: impact on morbidity and mortality // *Contrib Nephrol.* 2004. Vol. 144. P. 1–11.
19. *Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. P. 1115–1122.
20. *Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1231–1238.
21. *Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 237–244.
22. *Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al.* Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 199–203.
23. *Ahlstrom A., Tallgren M., Peltonen S., Pettila V.* Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure // *Clin Nephrol.* 2004. Vol. 62. P. 344–350.
24. *Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A. et al.* Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004. Vol. 286. P. F552–F563.

25. *Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al.* Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. P. 4135–4142.
26. *Mishra J., Ma Q., Prada A. et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2534–2543.
27. *Mishra J., Mori K., Ma Q. et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity // *Am. J. Nephrol.* 2004. Vol. 24. P. 307–315.
28. *Coca S., Yalavarthy R., Concato J., Parikh C.* Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73 (9). P. 1008–1016.
29. *Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. et al.* Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 405–414.
30. *Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L.* Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3046–3052.
31. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al.* 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.
32. *Kuitunen A., Vento A., Suojaranta-Ylinen R., Pettila V.* Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification // *Ann Thorac Surg.* 2006. Vol. 81. P. 542–546.
33. *Heringlake M., Knappe M., Vargas Hein O. et al.* Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany // *Minerva Anesthesiol.* 2006. Vol. 72. P. 645–654.
34. *Guitard J., Cointault O., Kamar N. et al.* Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 65. P. 103–112.
35. *Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.* Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria // *Intensive Care Med.* 2006.
36. *Hoste E.A., Kellum J.A.* Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria // *Curr Opin Crit Care.* 2006. Vol. 12. P. 531–537.
37. *Himmelfarb J., Ikizler T.A.* Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. P. 971–976.
38. *Ostermann M., Chang R.W.* Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE // *Crit Care Med.* 2007. Vol. 35. P. 1837–1843.
39. *Bagshaw S.M., George C., Dinu I., Bellomo R.* A Multi-centre evaluation of the rifle criteria for early acute kidney injury in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1203–1210.
40. *Kellum J., Bellomo R., Ronco C.* Definition and classification of acute kidney injury // *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 109. P. 182–187.
41. *Mehta R.I., 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.
42. *Bagshaw S.M., George C., Bellomo R.* A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1569–1574.
43. *Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., Chertow G.M.* Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 2547–2553.
44. *Uchino S., Doig G.S., Bellomo R. et al.* Diuretics and mortality in acute renal failure // *Crit Care Med.* 2004. Vol. 32. P. 1669–1677.

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Поццов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Острое повреждение почек (ОПП) развивается в среднем у 30% больных при операциях с искусственным кровообращением (ИК). При этом заместительная почечная терапия (ЗПТ) применяется, по разным данным, у 1–3,3% всех оперированных пациентов. В патогенезе ОПП при операциях с ИК имеют значение гемодинамические, воспалительные и нефротоксические факторы. Многочисленные клинические исследования позволили выявить предикторы развития ОПП в этой категории больных. Данных о риске и последствиях ОПП у пациентов при трансплантации сердца в литературе значительно меньше. В этих случаях помимо прочих факторов имеет значение и нефротоксическое действие иммуносупрессивных препаратов.

*Ключевые слова: острое повреждение почек, искусственное кровообращение, трансплантация сердца*

## ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS AND HEART TRANSPLANTATION

*Kopylova J.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

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

The in-depth review is dedicated to the acute kidney injury (AKI) after cardiac surgery and heart transplantation (HT). The incidence of AKI is about 30% with requirement in renal replacement therapy in 1–3% of patients. Pathogenesis of AKI is multifactorial and includes haemodynamic, inflammatory, nephrotoxic factors. Predictors of AKI was revealed in multiple clinical studies. Data concerning AKI in patients after HT is limited. In these cases nephrotoxicity of immunosuppressive medicines has to be taken into account.

*Keywords: acute kidney injury, cardiopulmonary bypass, heart transplantation*

Хирургические вмешательства на открытом сердце являются одним из величайших достижений медицины XX века. Каждый день в мире проводится до 2000 таких операций. Краеугольным камнем этого прогресса стало применение сердечно-легочного обхода при помощи искусственного кровообращения (ИК). Этот метод позволил хирургам освободить сердце от крови, остановить его, если это необходимо, открыть любую его камеру и безопасно завершить операцию. В то же время часто целый комплекс физиологических нарушений, связанных с ИК, ведет к острому нарушению функции внутрен-

них органов. Частота возникновения острого повреждения почек (ОПП) при операциях с ИК в среднем составляет 30% [1, 2]. Развитие ОПП связано с большим числом осложнений, большей частотой сепсиса и высокой смертностью [1, 3]. Согласно литературным данным, потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) возникает приблизительно у 1% пациентов [4].

В исследовании Conlon с соавт. [5] проводился анализ данных 2843 пациентов, которым были проведены операции с ИК за двухлетний период. ОПП (повышение концентрации креатинина сыворотки крови

*Статья поступила в редакцию 10.10.09 г.*

**Контакты:** Копылова Юлия Валерьевна, врач-нефролог центра гемодиализа ФГУ ФНЦТНО. Тел.: 8-985-238-71-72 (моб.), (499) 158-22-33 (раб.), e-mail: julika.dr@gmail.com

более чем на 1 мг/дл от базового) встречалось у 7,9% больных, а ОПП, потребовавшее ЗПТ – в 0,7% случаев. По данным Chertow с соавт., после применения ИК у 42 773 пациентов частота возникновения ОПП, потребовавшего ЗПТ, составила 1,1% [4].

Частота ОПП зависит от вида кардиохирургического вмешательства. Для типичного аортокоронарного шунтирования (АКШ) характерна самая низкая частота ОПП (около 2,5%, потребность в ЗПТ – около 1%), для операций на клапанах сердца эти показатели составляют 2,8 и 1,7%. Наиболее высокий риск в этом смысле представляют комбинированные операции АКШ с протезированием клапанов – 4,6 и 3,3% соответственно [6, 7]. Смертность, связанная с развитием ОПП после операций с ИК, достигает 30% и зависит от того, как авторы определяют ОПП и насколько длительный послеоперационный период анализируется. Так, наиболее высокая смертность (60–70%) отмечается в группе пациентов, которым потребовалось проведение ЗПТ в отделении интенсивной терапии [1, 2, 4]. В связи с тем что у этих больных часто имеется полиорганная дисфункция, трудно определить точный вклад ОПП в возникновение летального исхода. По данным мультивариантного анализа коморбидных факторов Chertow с соавт. определили потребность в ЗПТ как независимый фактор риска летального исхода с вероятностью 7,9 [4].

Lassnigg с соавт. сообщают, что даже небольшой рост концентрации креатинина в сыворотке крови пациентов после операций с ИК связан с более высокой смертностью в течение ближайшего 30-дневного периода. Так, смертность в группах больных, у которых повышение концентрации креатинина в сыворотке крови составляло от 0 до 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) и >0,5 мг/дл от базового значения, была соответственно в 2,77 и в 18,64 раза выше по сравнению с группой пациентов, у которых роста креатинина не наблюдалось [8]. Такие результаты качественно сходны с данными, полученными Thakar с соавт. В этом исследовании смертность в группе больных, у которых отмечалось снижение КФ на 30% и более, но необходимость в ЗПТ не возникала, составила 5,9 против 0,4% ( $p < 0,001$ ) в группе пациентов со снижением КФ менее чем на 30% [9]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что даже небольшое нарушение функции почек оказывает существенное влияние на результаты лечения этой категории больных.

Влияние ОПП, возникшего в послеоперационном периоде, прослеживается и в более поздние сроки. Loef с соавт. и Lok с соавт. показывают, что риск смерти в течение одного года после операции в группе пациентов с ОПП в послеоперационном периоде был выше, независимо от полноты восстановления почечной функции [10, 11].

Одной из основных причин увеличения риска смерти у больных ОПП является значительно более высокая частота инфекционных осложнений. По данным Мадридского регистра, у пациентов с ОПП инфекции послужили причиной летального исхода в 40% случаев [12]. Thakar с соавт. также показывают высокий риск инфекций. Частота инфекционных осложнений, включая сепсис, составляла 58,5% у больных с потребностью в ЗПТ по сравнению с 3,3% в общей группе пациентов, перенесших операции с применением ИК [13]. Указанные данные подчеркивают необходимость особой бдительности в отношении выявления бактериальных культур и назначения обоснованной антибактериальной терапии пациентам этой группы.

В соответствии с литературными данными, факторами риска развития ОПП при операциях с ИК являются: женский пол; сниженная функция левого желудочка или наличие застойной сердечной недостаточности; сахарный диабет; заболевания периферических сосудов; предоперационное использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК); хронические обструктивные заболевания легких; потребность в экстренных оперативных вмешательствах и повышенная концентрация креатинина сыворотки крови перед операцией [1, 3, 14, 15]. По мнению ряда авторов, последний фактор обладает наиболее выраженными предиктивными свойствами. У пациентов с базовой предоперационной концентрацией креатинина от 2,0 мг/дл (176 мкмоль/л) до 4,0 мг/дл (352 мкмоль/л) риск возникновения ОПП с необходимостью ЗПТ в послеоперационном периоде возрастал с 10 до 20%. В группе больных с предоперационной концентрацией креатинина выше 4,0 мг/дл этот показатель возрастал до 25–28% [16, 17]. К другим, более дискуссионным факторам риска относят показатели, связанные непосредственно с процедурой ИК, такие как продолжительность пережатия аорты [18, 19], длительность ИК (особенно превышающая 70 минут) [18, 19], характер кровотока – пульсирующий или неппульсирующий [20, 21], температурный режим (нормотермический вариант ИК или гипотермический) [21, 22] и выполнение АКШ на работающем сердце без применения ИК [23, 24].

Вопросу о том, связано ли применение АКШ на работающем сердце с меньшей вероятностью возникновения ОПП по сравнению с традиционным методом в условиях ИК, в литературе уделяется особое внимание. С одной стороны, при АКШ на работающем сердце отсутствуют осложнения, связанные с экстракорпоральной циркуляцией, с другой – возможна большая гемодинамическая нестабильность вследствие сдавления желудочков при манипуляциях, необходимых для доступа к коронарным артериям [25]. Мета-анализ, проведенный в целой

группе исследований, демонстрирует тенденцию к снижению частоты ОПП при применении АКШ без ИК [26]. Нix с соавт. сравнили данные 1365 пациентов, которым было произведено АКШ на работающем сердце, с данными контрольной группы больных после операций с применением ИК. Результаты этого исследования показывают двукратное снижение риска ОПП у пациентов 1-й группы [27].

Еще одним, недавно выявленным фактором риска для ОПП является гемодилюция. В процессе ИК гемодилюция применяется с целью снижения вязкости крови для улучшения регионального кровотока в условиях гипоперфузии и гипотермии и для уменьшения потребности в гемотранфузиях [28, 29]. Считается, что достигаемое увеличение регионального кровотока позволяет компенсировать снижение кислород-транспортной функции крови. В то же время ряд авторов показывает, что гемодилюция до гематокрита 25% и менее увеличивает риск поражения почек [30, 31]. Nabib с соавт. при ретроспективном анализе данных 1760 кардиохирургических пациентов выявили, что гемодилюция с гематокритом менее 24% статистически значимо увеличивает риск послеоперационного ОПП [32].

На основе анализа рассмотренных факторов разработан ряд систем балльной оценки риска возникновения ОПП после операций с применением ИК [14, 33]. Последняя такая система (Кливлендская) создана в результате анализа данных 33 217 пациентов [14]. Используется 13 предоперационных факторов риска и возможность их оценки от 0 до 17 баллов. В группе пациентов наименьшего риска (0–2 балла) потребность в ЗПТ после операции возникала в 0,4% случаев, в то время как в группе наибольшего риска (9–13 баллов) этот показатель составил 21,5%.

Таблица

**Система значимости предикторов возникновения острой почечной недостаточности [14]**

Фактор риска	Баллы
Женский пол	1
Застойная сердечная недостаточность	2
Фракция изгнания ЛЖ < 35%	1
Предоперационная ВАБК	2
ХОБЛ	1
Инсулинозависимый диабет	1
Предшествующие кардиохирургические вмешательства	1
Экстренные операции	2
Операции на клапанах сердца (без АКШ)	1
АКШ+операции на клапанах	2
Другие кардиохирургические операции	2
Предоперационный креатинин 1,2–2,1 мг/дл	2
Предоперационный креатинин > 2,1 мг/дл	5

К сожалению, подобные системы, созданные на базах данных отдельных медицинских учреждений, не могут быть рекомендованы для рутинного применения, так как в разных центрах используются различные оперативные методики; отличаются также и популяции пациентов.

**Патогенез ОПП**

Наиболее вероятным видом повреждения почек у пациентов после операций с ИК является острый канальцевый некроз (ОКН) [34–36]. В соответствии с этой гипотезой ОПП развивается по стереотипной схеме и начинается с ранней фазы вазомоторной нефропатии, во время которой возникает нарушение реактивности сосудов и почечной перфузии. Это приводит к преренальной азотемии и в итоге к истощению клеточной АТФ и оксидативному повреждению (фаза инициации). Происходит активация клеток крови, эндотелиальных клеток и почечных эпителиальных клеток, в результате чего развивается провоспалительное состояние. Аггезия воспалительных клеток в перитубулярных капиллярах внешней части мозгового слоя почки приводит к медулярному застою и дальнейшему гипоксическому повреждению сегмента S3 проксимального почечного канальца (фаза распространения). В случае, когда ОПП носит обратимый характер, канальцевые клетки начинают процесс пролиферации (фаза поддержания) и редифференциации. В конечном итоге полярность и функция клеток восстанавливаются (фаза восстановления).

У пациентов с высоким риском появляются условия для возникновения преренальной азотемии и именно на этой стадии мероприятия по предупреждению ОПП бывают наиболее успешными. Если почечная перфузия не восстанавливается, развивается выраженное ОПП.

Патофизиологические факторы, участвующие в развитии ОПП, связанного с ИК, можно разделить на предоперационные, интраоперационные и послеоперационные.

*Предоперационные факторы.* У пациентов, которым планируется кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, часто имеются предпосылки для повреждения канальцев. Это касается, в частности, больных, недавно перенесших инфаркт миокарда или страдающих тяжелой клапанной патологией с левожелудочковой недостаточностью и сниженной почечной перфузией. Такое состояние почек усугубляется применением диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов, которые нарушают саморегуляцию почечного кровотока [37]. У части пациентов действие этих факторов объединяется со снижен-



ным функциональным резервом почек в результате хронических почечных заболеваний, включая рено-васкулярную патологию. Кроме того, применение нефротоксичных препаратов и рентгеноконтрастных средств непосредственно в предоперационном периоде может также вести к возникновению явного или скрытого повреждения канальцев. В течение предоперационного периода возможна системная активация медиаторов воспаления, которая запускает механизм последующего повреждения почек.

У ряда пациентов в отсутствие какого-либо активного инфекционного процесса в предоперационном периоде было отмечено повышение концентрации эндотоксина, которое коррелировало с выраженностью миокардиальной недостаточности в послеоперационном периоде [38, 39]. Рост концентрации эндотоксина в предоперационном периоде может быть связан с бактериальной транслокацией в результате ишемии кишечника за счет сниженного сердечного выброса или с субклинической инфекцией сосудистых катетеров [40]. Предполагается, что применение пробиотиков с лактобактериями в предоперационном периоде позволит снизить продукцию эндотоксина у пациентов, которым предстоит операция с ИК.

Повышенная концентрация фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у больных с застойной сердечной недостаточностью также может являться фактором, способствующим стимуляции иммунной системы [41].

*Интраоперационные факторы.* Во время операций с применением ИК множество факторов могут вызывать ОПП. В частности, это гемодинамические нарушения и активация иммунной системы. Главной задачей ИК является сохранение региональной перфузии на уровне, обеспечивающем оптимальное функционирование клеток и органов. Любое снижение перфузии почек, связанное с изменением показателей перфузии, может вести к значительному органному повреждению. Для ИК обычно рекомендуется кровоток от 1,8 до 2,2 л/мин/м<sup>2</sup> со средним перфузионным давлением от 50 до 70 мм рт. ст. [42, 43], однако влияние этих значений на региональный почечный кровоток и локальное высвобождение кислорода до конца не изучено. Большая часть исследований регионального кровотока во время ИК касается сосудов головного мозга и демонстрирует сохранность церебральной ауторегуляции при таких параметрах кровотока. Gold с соавт. отмечают, что в процессе ИК при среднем артериальном давлении выше 70 мм рт. ст. отмечается более высокий интраоперационный клиренс креатинина по сравнению со средним артериальным давлением 50–60 мм рт. ст. При этом в послеоперационном периоде не отмечается каких-либо нарушений функции почек [44]. Вероятно, почечная перфузия и ауторегуляция сохра-

няются до тех пор, пока поддерживаются заданные гемодинамические параметры. Любые их изменения могут привести к ишемии и повреждению клеток. В то же время отсутствуют данные о влиянии рекомендованных параметров ИК на пациентов со сниженной исходной функцией почек. При любой выраженности предсуществующего ОКН почка теряет способность к ауторегуляции и возникает линейная зависимость почечного кровотока от артериального давления, что увеличивает чувствительность канальцевых клеток к ишемии [45].

ИК вызывает развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [46, 47]. Возможными причинами активации иммунной системы могут быть контакт компонентов крови с искусственной поверхностью экстракорпорального контура, ишемическое и реперфузионное повреждение (И/РП), эндотоксинемия, операционная травма, неппульсирующий кровоток и предсуществующая левожелудочковая дисфункция [46]. В процессе ИК происходит активация нейтрофилов и клеток сосудистого эндотелия при участии молекул адгезии CD11b и CD41 [48, 49]. Эндотелиальные клетки отвечают на И/РП увеличением числа интегринов, селектинов и иммуноглобулинов, включая молекулы-1 межклеточной адгезии (ICAM-1), и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM) и тромбоцитов (PECAM) [50]. Активация тромбоцитов ведет к их дегрануляции и прилипанию к эндотелию сосудов [51]. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению свободных радикалов [52], протеаз [53], цитокинов [54] и хемокинов [55]. Активируется продукция провоспалительных факторов транскрипции [56] и таких медиаторов воспаления, как индуцируемая синтетаза оксида азота и протеины теплового шока [50] (рис.).

Наличие нейтрофильных протеаз можно определить в крови после ИК, и именно эти вещества увеличивают проницаемость капилляров в послеоперационном периоде [52, 53]. Концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови значительно возрастают в процессе ИК и достигают максимума через 2–4 часа после его окончания [57]. ИК также вызывает активацию XII фактора свертывания крови (фактор Хагемана) в фактор XIIa [58]. Происходит запуск системы коагуляции, калликреин-брадикининовой и фибринолитической систем [55]. Campbell с соавт. показали 10–20-кратное увеличение концентрации брадикинина в течение первых 10 минут ИК. Этот показатель возвращался к базовому значению через 70 минут после начала ИК и вновь возрастал в 1,7–5,2 раза после его окончания. Ингибиторы АПФ и курение усиливают кининовый ответ в процессе ИК [59]. Калликреин активирует нейтрофилы и вызывает образование свободных радикалов и выделение протеолитических фер-



Рис. Схема развития воспалительного ответа при искусственном кровообращении (адаптировано из [56]). ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли, INOS – индуцируемая синтетаза окиси азота, HSP – тепловые шоковые протеины, NF-κB – ядерный фактор умножения каппа-легких цепей активированных В-клеток, ICAM – межклеточная молекула адгезии, VCAM – молекула адгезии клеток сосудов, PECAM – тромбоцитарная молекула адгезии эндотелиальных клеток

ментов. Брадикинин, действуя на В2-рецепторы, вызывает вазодилатацию и артериальную гипотензию, а также активацию фибринолиза [60]. Активация комплемента происходит по классическому и альтернативному путям [61]. Анафилотоксины С3а, С4а и С5а вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов воспаления. Кроме того, они воздействуют непосредственно на гладкую мускулатуру и эндотелий сосудов, что ведет к увеличению сосудистой проницаемости. В конечном счете сочетание гуморального и клеточного ответа приводит к активации нейтрофилов, моноцитов и эндотелиальных клеток и дополнительной продукции провоспалительных цитокинов. Наконец, диффузная ишемия внутренних органов способствует выделению цитокинов и свободных радикалов эндотелиальными клетками, циркулирующими моноцитами и фиксированными в тканях макрофагами, что ведет к дополнительной стимуляции воспалительного ответа [62, 63].

До настоящего времени неизвестно, какие именно изменения происходят в почке в результате этого генерализованного воспалительного ответа, однако влияние интерстициального воспаления, высвобождения провоспалительных цитокинов и свободных радикалов при повреждении канальцев хорошо изучено в эксперименте на животных [34, 62, 63].

В процессе ИК часто формируются макро- и микроэмболы, как воздушные, так и материальные [64, 65]. Sreeram с соавт. показывают статистически значимую корреляцию между общим количеством эмболов, обнаруженных при транскраниальном доплеровском исследовании, и послеоперационными изменениями концентрации сывороточного креатинина [66]. Вероятно, эмболы, попадающие в почечный кровоток, могут вызывать изменения КФ в послеоперационном периоде.

Предполагается и возможное участие некоторых препаратов в патогенезе ОПП. Апротинин – ингибитор сериновой протеазы – обладает выраженной антифибринолитической активностью и применяется для уменьшения кровопотери и потребности в гемотрансфузиях в процессе ИК [67]. Апротинин проходит через гломерулярный фильтр, активно реабсорбируется и затем метаболизируется в проксимальных канальцах. Он ингибирует продукцию почечных калликреинов и кининов, участвующих в механизме вазодилатации [68]. Имеются данные, что использование апротинина у пациентов с ИК в 2 раза увеличивает риск возникновения ОПП с потребностью в ЗПТ [69]. Более того, совместное применение апротинина и ингибиторов АПФ оказывает особенно негативное воздействие на функцию почек и не рекомендуется больным, которым проводят-

ся кардиохирургические вмешательства с ИК. Этот эффект обусловлен независимым влиянием указанных препаратов на почечный кровоток. Ингибиторы АПФ вызывают вазодилатацию отводящей артериолы, в то время как апротинин – вазоконстрикцию приводящей артериолы [70]. Последние исследования свидетельствуют, что применение апротинина оправдано у пациентов с высоким риском кровопотери с учетом всех возможных осложнений [71].

В процессе ИК кровь больного контактирует с чужеродной поверхностью и подвергается механическому воздействию, что ведет к гемолизу и появлению в циркуляции свободного гемоглобина. В присутствии таких окислителей, как перекись и надперекись водорода, свободное железо с низкой молекулярной массой освобождается из гема и попадает в кровоток. Этот активный ион железа может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях с органическими и неорганическими свободными радикалами, в частности – в перекисном окислении липидов и катализе образования свободных радикалов с последующим повреждением тканей. В норме это свободное железо связывается транспортными белками трансферрином и лактоферрином, что уменьшает его потенциальную токсичность. В некоторых случаях количество свободного железа так велико, что превышает железосвязывающую способность трансферрина. Сыворотка крови утрачивает антиоксидантную железосвязывающую способность и приобретает прооксидантные свойства [72, 73]. По некоторым данным, такая ситуация может наблюдаться в 25% случаев при ИК. Оксидативный стресс, возникающий в результате наличия в крови свободного железа, усугубляется реперфузионным повреждением. Известно, что дефероксамин снижает выраженность перекисного окисления липидов в условиях ИК, однако отсутствуют данные о том, позволяет ли применение железосвязывающих препаратов уменьшить повреждение почек [74]. В настоящее время планируется клиническое исследование эффективности антиоксидантного препарата MESNA (2-меркаптоэтан сульфонат) для предупреждения ОПП [56].

*Послеоперационные факторы.* К факторам, способствующим возникновению острого повреждения почек в послеоперационном периоде, относятся потребность в инотропной поддержке, нестабильная гемодинамика, воздействие нефротоксичных препаратов, гиповолемия и сепсис/ССВО. Наиболее критичным в этом смысле является функциональное состояние миокарда и потребность в инотропной или механической поддержке. Учитывая высокую чувствительность почек к изменениям перфузионного давления, риск ОПП ишемической природы существенно возрастает в случае послеоперационной дисфункции левого желудочка. Поми-

мо того, явления провоспалительного характера, в частности, инфекционные осложнения, также ведут к поражению почечных канальцев.

### ОПП после трансплантации сердца (ТС)

По сравнению с нетрансплантационной сердечно-сосудистой хирургией данные о риске и последствиях ОПП после пересадки сердца менее очевидны.

Несомненно, влияние на функцию почек может оказывать и иммуносупрессивная терапия после пересадки сердца. Острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина может быть выражена в разной степени и обычно, но не всегда, зависит от дозы препарата. Умеренная степень характеризуется небольшим снижением КФ и почечного кровотока. Отмечаются задержка натрия, гипомагниемия, гиперурикемия, гиперкалиемия и гиперхлоремический ацидоз. Как правило, отсутствуют признаки проксимальной канальцевой дисфункции. Эти функциональные изменения вызваны афферентной артериолярной вазоконстрикцией, которая поддерживается повышенной активностью симпатической нервной системы, активацией ренин-ангиотензиновой системы, увеличением продукции тромбоксана А<sub>2</sub>, снижением выработки простагландинов, избыточным почечным синтезом эндотелина-1 и сниженной продукцией окиси азота. Морфологические изменения эпителия канальцев проявляются в виде изометрической вакуолизации, в появлении гигантских митохондрий и микрокальцификации. И функциональные, и морфологические изменения могут быть обратимыми при снижении дозы или отмене ингибитора кальциневрина [75].

Greenberg с соавт. исследовали раннюю и позднюю формы токсичности циклоспорина в нерандомизированном одноцентровом исследовании, включающем 84 пациента после трансплантации сердца. Первая группа состояла из 43 больных, получавших комбинацию циклоспорина и преднизолона; вторая группа – из 41 больного, которых лечили комбинацией азатиоприна и преднизолона. Степень ОПП определяли по уровню креатинина плазмы. Тяжелая степень определялась как уровень креатинина > 707 мкмоль/л или потребность в заместительной терапии. Эта степень ОПП развивалась у 12% больных 1-й группы против 0% во 2-й группе. Умеренная азотемия – креатинин в пределах 177–707 мкмоль/л. Эта степень ОПП наблюдалась у 58% больных 1-й группы против 34% больных 2-й группы. Умеренная степень ОПП наблюдалась только у 4% пациентов, которым проводились операции на сердце, не связанные с трансплантацией [76].

В подобном исследовании McGiffin и соавт. сообщали о частоте ОПП и влиянии на нее циклоспорина

у 47 пациентов, перенесших трансплантацию сердца между 1981 и 1985 гг. В этом ретроспективном исследовании ОПП была определена как потребность в диализном лечении или повышение концентрации креатинина  $> 265$  мкмоль/л в сочетании с симптомами уремии. Данные, полученные в этом исследовании, показывают, что предоперационный уровень креатинина крови  $\geq 177$  мкмоль/л в пределах 1 года перед трансплантацией и применение инотропной поддержки в течение 2 недель, предшествующих операции, являлись статистически значимыми факторами риска для послеоперационного ОПП [77].

L-M. Stevens с соавт. провели ретроспективный анализ 56 ОТС, выполненных в хирургической клинике Института сердца Монреаля с 1998-го по 2002 год. На фоне интраоперационного применения высоких доз вазопрессоров у 6 пациентов (11%) в послеоперационном периоде развилась многофакторная ОПН. Циклоспорин в этой группе больных был отменен в среднем на 12-е сутки, вместо него пациенты получали тимоглобулин и базиликсимаб. Всем больным проводилась ЗПТ продолжительностью от 2 до 60 суток (в среднем 15 суток). Хотя продолжительность пребывания в стационаре пациентов этой группы была значимо выше, чем у остальных больных (47 дней против 17), летальных исходов в период наблюдения до 20 месяцев после операции не отмечалось [78].

Cipullo с соавт. анализировали данные 111 больных, которым ОТС была выполнена с 1995-го по 2003 год в Кардиологическом институте Сан Пауло (Бразилия). Была выявлена корреляция между концентрацией креатинина плазмы свыше 1,8 мг/дл (158 мкмоль/л) перед операцией и показателем смертности на этапах 30, 90 и 365 дней после операции [79].

Zarragoikoetxea Jauregui с соавт. изучили результаты 152 ОТС, выполненных в 2001–2007 годах в университетской клинике La Fe в Валенсии (Испания). У 26% больных в раннем послеоперационном периоде развились серьезные осложнения, к которым были отнесены острая почечная недостаточность, потребовавшая заместительной терапии (53%); первичная недостаточность трансплантата (20%) и инфекции (12%). Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что предикторами осложнений были экстренная трансплантация, пожилой возраст и наличие сахарного диабета у реципиентов [80].

По данным Moualla с соавт., общая смертность среди пациентов после трансплантации сердца за время госпитализации составляла 4,2%; в подгруппе больных, у которых в послеоперационном периоде развилось ОПП, этот показатель составил 50%. В то же время смертность в подгруппе пациентов, у которых поражения почек не отмечалось, была

всего 1,4% [81]. A. Sezgin с соавт., напротив, приводят данные, согласно которым острая почечная недостаточность не ухудшала выживаемость пациентов после ОТС. Авторы объясняют эти результаты строгим контролем концентрации циклоспорина и ранним началом ЗПТ [82].

J.M. Voyle с соавт. анализировали данные 756 пациентов, которым ортотопическая трансплантация сердца была произведена с 1993-го по 2004 год в клинике Кливленда. В этом исследовании у 44 больных (5,8%) в послеоперационном периоде развилось тяжелое ОПП, потребовавшее диализного лечения. По данным статистического анализа, предоперационными факторами риска развития ОПП в послеоперационном периоде были: инсулинозависимый сахарный диабет, предшествующие кардиохирургические вмешательства, применение ВАБК до ОТС. Следующие предоперационные лабораторные и клинические показатели были достоверно связаны с развитием ОПП: концентрации альбумина и креатинина крови, клубочковая фильтрация, показатели шкалы тяжести состояния больного и время холодной ишемии трансплантата. Интраоперационными факторами риска для развития ОПП в посттрансплантационном периоде были продолжительность ИК и количество гемотрансфузий. С помощью мультивариантного анализа авторы выделили 4 независимых и статистически достоверных предиктора возникновения ОПП в посттрансплантационном периоде: инсулинозависимый сахарный диабет, предоперационные концентрации креатинина и альбумина плазмы, и длительность ИК [83].

По данным обсервационного исследования 68 пациентов, перенесших трансплантацию сердца в клинике университета Сент-Луиса, A.A. Ziyad и соавт. выявили следующие факторы риска возникновения ОПП в послеоперационном периоде: пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и снижение КФ до операции [84].

D. Cruz и M. Perazella из Йельского университета выделяют 5 факторов, предрасполагающих к возникновению острой почечной недостаточности после трансплантации сердца:

- креатинин сыворотки  $> 2$  мг/дл (176 мкмоль/л) к моменту операции;
- клиренс креатинина  $< 55$  мл/мин к моменту операции;
- любые госпитализации до ОТС;
- периоперационные сердечно-сосудистые осложнения;
- высокие дозы циклоспорина [85].

R. Ouseph с соавт. изучили данные 52 больных, перенесших ОТС в клинике университета Луисвилля с 1995-го по 1996 год. У 16 пациентов (30%) в послеоперационном периоде возникло нарушение функции почек. Всем этим больным была проведе-

на коррекция иммуносупрессии с заменой циклоsporина на АТГАМ. В применении ЗПТ нуждались 8 пациентов. Ни у одного из больных этой группы не было нарушения функции почек перед операцией, однако средний возраст был выше, чем в группе больных, которым ЗПТ не требовалась. Выживаемость больных, нуждающихся в ЗПТ, составила 36,5% (против 91% для остальных пациентов). Авторы делают вывод, что потребность в ЗПТ в раннем послеоперационном периоде после ОТС и возраст реципиентов более 55 лет являются неблагоприятными прогностическими признаками [86].

J. Odım с соавт. провели ретроспективный анализ 628 ОТС, выполненных в клинике Калифорнийского университета с 1994-го по 2001 год. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошли больные с предоперационным клиренсом креатинина  $\geq 40$  мл/мин, во вторую – с клиренсом креатинина  $< 40$  мл/мин. Смертность в раннем послеоперационном периоде и необходимость в заместительной почечной терапии составила в первой группе 7 и 9%, а во второй – 17 и 32% соответственно. Авторы делают вывод, что одновременная трансплантация сердца и почки у пациентов с предоперационным клиренсом креатинина  $< 40$  мл/мин позволит снизить смертность в этой группе пациентов [87].

Таким образом, высокая частота недостаточности кровообращения и предсуществующей почечной дисфункции, влияние самой процедуры ИК, а при ТС и иммуносупрессивной терапии, позволяют предположить, что ОПП у данной категории пациентов останется одним из наиболее частых и серьезных осложнений. Поэтому разработка профилактических мер и оптимальных методов лечения, в первую очередь ЗПТ, является приоритетным направлением для улучшения результатов кардиохирургических вмешательств и пересадки сердца.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ostermann M., Taube D., Morgan C.J., Evans T.W. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture // *Intensive Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 565–571.
2. Antunes P.E., Prieto D., Ferrao de Oliveira J., Antunes M.J. Renal dysfunction alter myocardial revascularization // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. Vol. 25. P. 597–604.
3. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G. et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization // *Ann Intern. Med.* 1998. Vol. 128. P. 194–203.
4. Chertow G.M., Levy E.M., Hammermeister K.E. et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery // *Am. J. Med.* 1998. Vol. 104. P. 343–348.
5. Conlon P.J., Stafford-Smith M., White W.D. et al. Acute renal failure following cardiac surgery // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. P. 1158–1162.
6. Abraham V.S., Swain J.A. Cardiopulmonary bypass and the kidney // Gravlee G.P., Davis R.F., Kurusz M., Utley J.R., eds. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2000. P. 382–391.
7. Grayson A.D., Khater M., Jackson M., Fox M.A. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure // *Ann Thorac. Surg.* 2003. Vol. 75. P. 1829–1835.
8. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 1597–1605.
9. Thakar C.V., Worley S., Arrigain S. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 1112–1119.
10. Loef B.G., Epema A.H., Smilde T.B. et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 195–200.
11. Lok C.E., Austin P.C., Wan H., Tu J.V. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery // *Am. Heart J.* 2004. Vol. 148. P. 430–438.
12. Liano F., Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group // *Kidney Int.* 1996. Vol. 50. P. 811–818.
13. Thakar C.V., Yared J.-P., Worley S. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. P. 239–246.
14. Thakar C.V., Liangos O., Yared J.-P. et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk stratification algorithm // *Hemodial. Int.* 2003. Vol. 7. P. 143–147.
15. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 162–168.
16. Fortescue E.B., Bates D.W., Chertow G.M. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. P. 2594–2602.
17. Thakar C.V., Liangos O., Yared J.-P. et al. ARF after open-heart surgery: influence of gender and race // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. P. 742–751.
18. Fischer U.M., Weissenberger W.K., Warters R.D. et al. Impact of cardiopulmonary bypass management on post-cardiac surgery renal function // *Perfusion.* 2002. Vol. 17. P. 401–406.
19. Tuttle K.R., Worrall N.K., Dahlstrom L.R. et al. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. P. 76–83.
20. Abramov D., Tamariz M., Serrick C.I. et al. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on

- the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients // *Can. J. Cardiol.* 2003. Vol. 19. P. 237–243.
21. *Provenchere S., Plantefevre G., Hufnagel G. et al.* Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors and effect on clinical outcome // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 96. P. 1258–1264.
  22. *Cook D.J.* Changing temperature management for cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* 1999. Vol. 88. P. 1254–1271.
  23. *Schwann N.M., Horrow J.C., Strong M.D.* Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? // *Anesth. Analg.* 2004. Vol. 99. P. 959–964.
  24. *Stallwood M.I., Grayson A.D., Mills K., Scawn N.D.* Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac. Surg.* 2004. Vol. 77. P. 968–972.
  25. *Loef B.G., Epema A.H., Navis G. et al.* Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization // *Chest.* 2002. Vol. 121. P. 1190–1194.
  26. *Wijesundera D.N., Beattie W.S., Djaiana G. et al.* Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 872–882.
  27. *Hix J.K., Thakar C.V., Katz E.M. et al.* Effect of off-pump coronary artery bypass graft surgery on postoperative acute kidney injury and mortality // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. P. 2979–2983.
  28. *Vermeer H., Teerenstra S., de Sévaux R.G. et al.* The effect of hemodilution during normothermic cardiac surgery on renal physiology and function: a review // *Perfusion.* 2008. Vol. 23 (6). P. 329–338.
  29. *Huybregts R.A., de Vroege R., Jansen E.K. et al.* The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* 2009. Vol. 109 (2). P. 331–339.
  30. *Swaminathan M., Phillips-Bute B.G., Conlon P.J. et al.* The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery // *Ann Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 784–792.
  31. *Karkouti K., Beattie W.S., Wijesundera D.N. et al.* Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 129. P. 391–400.
  32. *Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al.* Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome // *Crit Care Med.* 2005. Vol. 33. P. 1749–1756.
  33. *Eriksen B.O., Hoff K.R.S., Solberg S.* Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 77–81.
  34. *Sheridan A.M., Bonventre J.V.* Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000. Vol. 9. P. 427–434.
  35. *Sutton T.A., Fisher C.J., Molitoris B.A.* Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 1539–1549.
  36. *Okusa M.D.* The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure // *Nephron.* 2002. Vol. 90. P. 133–138.
  37. *Evans R.G., Eppel G.A., Anderson W.P., Denton K.M.* Mechanisms underlying the differential control of blood flow in the renal medulla and cortex // *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22 (8). P. 1439–1451.
  38. *Bennet-Guerrero E., Ayuso L., Hamilton-Davies C. et al.* Relationship of pre-operative anti-endotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery // *JAMA.* 1997. Vol. 277. P. 646–650.
  39. *Lequier L.L., Nikaidoh H., Leonard S.R. et al.* Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease // *Chest.* 2000. Vol. 117. P. 1706–1712.
  40. *Riddington D.W., Venkatesh B., Boivin C.M. et al.* Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 1007–1012.
  41. *Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27. P. 1201–1206.
  42. *Parolari A., Alamanni F., Gherli T. et al.* Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics // *Ann Thorac. Surg.* 1999. Vol. 67. P. 1320–1327.
  43. *Kurusz M., Davis R.F., Conti V.R.* Conduct of cardiopulmonary bypass // *Gravlee G.P., Davis R.F., Kurusz M., Utley J.R., eds.* *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2000. P. 549–578.
  44. *Gold J.P., Charlson M.E., Williams-Russo P. et al.* Improvement of outcomes after coronary artery bypass: a randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995. Vol. 110. P. 1302–1314.
  45. *Kelleher S.P., Robinette J.B., Conger J.D.* Sympathetic nervous system in the loss of autoregulation in acute renal failure // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 246. P. F379–F386.
  46. *Taylor K.* SIRS: the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations // *Ann Thorac. Surg.* 1996. Vol. 61. P. 1607–1608.
  47. *Czerny M., Baumer H., Kilo J. et al.* Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000. Vol. 17. P. 737–742.
  48. *Galinanes M., Watson C., Trivedi U. et al.* Differential patterns of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in humans // *Circulation.* 1996. Vol. 94 (suppl 2). P. 364–369.

49. *Asimakopoulos G., Taylor K.M.* Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules // *Ann Thorac. Surg.* 1998. Vol. 66. P. 2135–2144.
50. *Bonventre J.V.* Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation // *Contrib. Nephrol.* 2007. Vol. 156. P. 39–46.
51. *Paparella D., Brister S.J., Buchanan M.R.* Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review // *Intensive Care Med.* 2004. Vol. 30 (10). P. 1873–1881.
52. *Haga Y., Hatori N., Yoshizu H. et al.* Granulocyte superoxide anion and elastase release during cardiopulmonary bypass // *Artif. Organs.* 1993. Vol. 17. P. 837–842.
53. *Faymonville M.E., Pincemail J., Duchateau J. et al.* Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991. Vol. 102. P. 309–317.
54. *Frering B., Philip I., Dehous M. et al.* Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994. Vol. 108. P. 642–647.
55. *Paparella D., Yau T.M., Young E.* Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment: an update // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 21. P. 232–244.
56. *Rosner M., Okusa M.* Acute kidney injury associated with cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 19–32.
57. *Cremer J., Martin M., Redl H. et al.* Systemic inflammatory response after cardiac operations // *Ann Thorac. Surg.* 1996. Vol. 61. P. 1714–1720.
58. *Hornick P., Taylor K.M.* Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass // *Gravlee G.P., Davis R.F., Kurusz M., Utley J.R., eds.* *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2000. P. 303–320.
59. *Campbell D.J., Dixon B., Kladis A. et al.* Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. Vol. 281. P. R1059–R1070.
60. *Moreau M.E., Garbacki N., Molinaro G. et al.* The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets // *J. Pharmacol. Sci.* 2005. Vol. 99. P. 6–38.
61. *Marcheix B., Carrier M., Martel C. et al.* Effect of pericardial blood processing on postoperative inflammation and the complement pathways // *Ann Thorac. Surg.* 2008. Vol. 85 (2). P. 530–535.
62. *Donnahoo K.K., Meng X., Ayala A. et al.* Early kidney TNF-expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 277. P. R922–R929.
63. *Burne-Taney M.J., Rabb H.* The role of adhesion molecules and T-cells in ischemic renal injury // *Curr Opin Nephrol. Hypertens.* 2003. Vol. 12. P. 85–90.
64. *Groom R.C.* A systematic approach to the understanding and redesigning of cardiopulmonary bypass // *Semin Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005. Vol. 9 (2). P. 159–161.
65. *Blauth J.* Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac. Surg.* 1995. Vol. 59. P. 1300–1303.
66. *Sreeram G.M., Grocott H.P., White W.D. et al.* Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery // *J. Cardiovasc. Vasc. Anesth.* 2004. Vol. 18. P. 548–551.
67. *Bidstrup B.P., Royston D., Sapsford R.N. et al.* Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989. Vol. 97. P. 364–372.
68. *Runstom R., Grime J.S., Maltby P. et al.* Observations on the early renal uptake and later tubular metabolism of radiolabeled aprotinin (Trasylol) in man: theoretical and practical considerations // *Clin. Sci (Colch).* 1993. Vol. 84. P. 231–241.
69. *Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C.* The risk associated with aprotinin in cardiac surgery // *N Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 353–365.
70. *Kincaid E.H., Ashburn D.A., Hoyle J.R. et al.* Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? // *Ann Thorac. Surg.* 2005. Vol. 80. P. 1388–1393.
71. *Kristeller J.L., Roslund B.P., Stahl R.F.* Benefits and risks of aprotinin use during cardiac surgery // *Pharmacotherapy.* 2008; 28 (1). P. 112–124.
72. *Ambrus C.M., Lajos T.Z., Stadler I. et al.* Myocardial release of non-transferrin-bound iron during cardiopulmonary bypass surgery // *J. Med.* 1999. Vol. 30 (3–4). P. 157–167.
73. *Haase M., Haase-Fielitz A., Bagshaw S.M. et al.* Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? // *Contrib. Nephrol.* 2007. Vol. 156. P. 340–353.
74. *Paraskevidis I.A., Iliodromitis E.K., Vlahakos D. et al.* Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26 (3). P. 263–270.
75. *Ponticelli C.* Medical complications of kidney transplantation // *Informa UK.* 2007. P. 125–127.
76. *Greenberg A., Egel J., Thompson M. et al.* Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1987. Vol. 9. P. 12–22.
77. *McGiffin D., Kirklin J., Naftel D.* Acute renal failure after heart transplantation and cyclosporine therapy // *J. Heart Transplant.* 1985. Vol. 4. P. 396–399.
78. *Stevens L-M., El-Hamamsy I., Leblanc M. et al.* Continuous renal replacement therapy after heart transplantation // *Can. J. Cardiol.* 2004. Vol. 20 (6). P. 619–623.
79. *Cipullo R., Finger M., Ponce F. et al.* Renal Failure as a Determinant of Mortality After Cardiac Transplantation // *Transplant Proc.* 2004. Vol. 36. P. 989–990.
80. *Zarragoikoetxea Jauregui I., Aguero Ramon-Llin J., Almenar Bonet L. et al.* Major complications in the recovery unit following heart transplant: incidence and risk factors // *Rev Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2008. Vol. 55 (9). P. 535–540.
81. *Moualla S., Boyle J., Arrigain S. et al.* Increased mortality with post-operative renal failure after cardiac transplant // *J. Heart Lung Transplant.* 2006. Vol. 25 (2) Suppl 1. P. S57.

82. *Sezgin A., Akay T., Gultekin B. et al.* The impact of renal failure on survival following cardiac transplantation // *Transplant Proc.* 2007. Vol. 37 (4). P. 1247–1249.
83. *Boyle J., Moualla S., Arrigain S. et al.* Risks and Outcomes of Acute Kidney Injury Requiring Dialysis After Cardiac Transplantation // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48 (5). P. 787–796.
84. *Al Aly Ziyad, Abbas S., Moore E. et al.* The natural history of renal function following orthotopic heart transplant // *Clin. Transplant.* 2005. Vol. 19 (5). P. 683–689.
85. *Cruz D., Perazella M.* Acute Renal Failure after Cardiac Transplantation: A Case Report and Review of the Literature // *Yale J. of Biology and Medicine.* 1996. Vol. 69. P. 461–468.
86. *Ouseph R., Brier M., Jacobs A., Erbeck K.* Continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis after orthotopic heart transplantation // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32 (2). P. 290–294.
87. *Odim J., Wheat J., Laks H. et al.* Peri-operative renal function and outcome after orthotopic heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2006. Vol. 25 (2). P. 162–166.

### КАЛЕНДАРЬ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2010 ГОД

Дата	Мероприятие	Место проведения; организация, ответственная за проведение
14 февраля	Всероссийская конференция «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя»	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)190-38-77 (499)190-53-41 e-mail: transplant2009@mail.ru
1–3 октября	V Всероссийский съезд трансплантологов	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)190-38-77 (499)190-53-41 e-mail: transplant2009@mail.ru





## ПОЗДРАВЛЯЕМ БОРИСА НИКОЛАЕВИЧА МОРОЗОВА

9 января 2010 года исполнилось 60 лет нашему коллеге, заслуженному врачу Российской Федерации, заведующему отделением трансплантационной терапии, высококвалифицированному специалисту, кандидату медицинских наук Борису Николаевичу Морозову.

Будущий врач родился в г. Калининграде. В 1963 году семья переехала в г. Подольск Московской области. В 1967 году Борис Николаевич поступил в Калининский государственный медицинский институт на лечебный факультет. Вскоре он был переведен во 2-й Московский ордена Ленина государственный институт им. Н.И. Пирогова, который окончил в 1973 году, и направлен в

ординатуру на II кафедру терапии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей в отделение реанимации. После завершения учебы Борис Николаевич остался на кафедре, где вел научную работу по клинической фармакологии, испытанию новых лекарственных средств и внедрению оксигаротерапии в лечение больных с пороками сердца. С 1977 года Борис Николаевич работает в Центре трансплантологии. Сначала трудился в лаборатории вспомогательного кровообращения: работал над проблемой повышения эффективности центральной контрпульсации с помощью медикаментозной терапии, активно участвовал в разработках искусственного желудочка сердца. С 1993 года он возглавляет отделение пересадки почки с гемосорбцией (сейчас трансплантационной терапии), имеет высшую квалификационную категорию по специальностям: нефрология, терапия, кардиология.

В течение многих лет одним из направлений деятельности Бориса Николаевича были разработка, изучение и клинические испытания методов вспомогательного кровообращения у больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, кардиогенным шоком. Полученные данные способствовали внедрению баллонной контрпульсации в клиническую практику как в Центре трансплантологии, так и в отделениях реанимации московских городских клинических больниц №№ 59, 22, 52, в НИИ скорой помощи им. Н.А. Склифосовского. Полученные знания и опыт Борис Николаевич использовал в подготовке к защите кандидатской работы на тему: «Повышение эффективности центральной контрпульсации с помощью медикаментозной терапии». 24 ноября 1997 года ему была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

Глубокие знания в области клинической фармакологии и сочетанного применения экстракорпоральных методов лечения и медикаментозной терапии позволили Борису Николаевичу активно использовать накопленные знания в подготовке к операциям пациентов, ожидающих трансплантации жизненно важного органа. Борис Николаевич предложил и внедрил проведение плазмафереза во время операции по пересадке почки у реципиентов с высоким риском отторжения, с последующим включением этой процедуры в комплекс лечебных мероприятий послеоперационного периода. Эта методика помогла многим тяжелым больным. Борис Николаевич уделяет особое внимание разработке способов иммунокоррекции, что позволяет снизить частоту септических осложнений у кардиохирургических больных.

Открытый, простой человек, всегда готовый прийти на помощь – именно таким его знают родные, близкие, коллеги. Бывшие пациенты Бориса Николаевича в день его рождения вспоминают любимого доктора, который помог им в выздоровлении. А для врача самое главное – знать, что его труд приносит достойные плоды и пользу – во имя жизни.

Коллектив редакции журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором членом-корреспондентом РАМН, профессором С.В. Готьё поздравляет Бориса Николаевича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, радости, бодрости духа, жизненного вдохновения, и конечно же, долгих-долгих лет жизни.

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

## ОТДЕЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия А № 283208

Регистрационный № 9529 от 26.11.2007

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс (499) 196 87 97

ФГУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития РФ» – одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений России – 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 0,5 до 3,5 месяца) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, клеточные технологии, 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. Клеточные технологии и консервация донорских органов в клинической трансплантологии.
5. Донорство в клинической трансплантологии.
6. Гемодиализ в нефрологии.
7. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
8. Клиническая лабораторная диагностика.
9. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
10. Родственная трансплантация почки.
11. Клиническое применение мультиспиральной томографии.
12. Магнитно-резонансная томография в клинической практике.
13. Основы трансплантологии и искусственных органов.
14. Гемостаз. Лабораторный контроль за антикоагулянтной и дезагрегантной терапией.
15. Иммунологические аспекты трансплантации жизненно важных органов и сердечно-сосудистой хирургии: вторичные иммунодефицитные состояния и послеоперационные осложнения.
16. Клиническая биохимия.
17. Лабораторная диагностика. Остеопатии в трансплантологии.
18. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
19. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
20. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
21. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 72 и 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, отделение подготовки научных и медицинских кадров, Багдасарян Анна Рафаэловна.

Тел./факс (499) 196 87 97

E-mail: transplant2008@mail.ru

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

Норадреналин Агетан (Франция)  
производится по уникальной  
технологии без использования  
сульфитов и не имеет аналогов



# НОРАДРЕНАЛИН

## решение, сохраняющее жизнь

не содержит сульфитов – меньше побочных эффектов<sup>1</sup>  
в 2 раза повышена точность дозирования норадреналина тартрата

не требует особых условий хранения

комбинация норадреналина с добутамином позволяет уменьшить избыточное  $\beta_1$  стимулирующее действие и снизить потребность миокарда в кислороде<sup>9</sup>.

норадреналин в умеренных дозах, повышающих среднее АД до 65 мм.рт.ст., по сравнению с допамином, добутамином и адреналином, приводит к более благоприятному гемодинамическому эффекту и возможному снижению летальности у пациентов с септическим шоком<sup>1,4,5,6,8</sup>

для обеспечения вазопрессорного эффекта у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью норадреналин и мезатон могут быть взаимозаменяемы, однако норадреналин обладает несомненным преимуществом перед мезатоном - приводит к статистически значимому возрастанию сердечного индекса, напряжения кислорода и сатурации смешанной венозной крови, в целом, норадреналин приводит к увеличению производительности сердца, скорости мочеотделения и кислородотранспортной функции<sup>1,2,3,5,7,9</sup>

1. B.Lévy et.al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective randomized study. 1997. 2. M.J.Rosner et.al. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. 1995. 3. P.E.Marik, M.Mohedin. The constricting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. 1994. 4. J.F.Dhainaut et.al. Prise en charge hémodynamique du choc septique en réanimation adulte. Conférence d'actualisation 1998. 5. J.L.Vincent - Hemodynamic support in septic shock. Intensive Care Med. 2001. 6. C. Martin et.al. Effects of norepinephrine on the outcome of septic shock. 2000. 7. Z.A.Steiner et.al. Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. 2004. 8. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2008. 9. А.А.Еременко, М.А.Бабаев. Эффективность норадреналина и мезатона в лечении послеоперационной сердечно-сосудистой недостаточности у кардиохирургических больных. 2009



**КОСМОФАРМ**

тел: +7(495) 644 0031  
факс: +7(495) 644 0032  
office@cosmopharm.ru  
www.cosmopharm.ru  
www.noradrenalin.ru

# КосмоФер®

низкомолекулярный декстран железа (III)



**Эффективный,  
безопасный  
и универсальный...**

- Две ампулы CosmoFer® поднимают уровень гемоглобина так же, как одна доза эритроцитарной массы (280мл)<sup>3,6</sup>
- CosmoFer® - единственный в/в препарат железа, позволяющий вводить общую дозу (до 20мг/кг) одной инфузией<sup>1,3,4,5</sup>
- CosmoFer® - более стабильный комплекс железа, чем сахарат и глюконат железа, что обеспечивает меньшую токсичность<sup>13,14,15,16,17</sup>
- CosmoFer® значительно повышает ответ на терапию эритропоэтином и уменьшает затраты<sup>1,2,10,16,17</sup>
- Клинический опыт применения более 15 лет и 60 миллионов доз<sup>3,6</sup>

1) Auerbach M. J Clin Oncol 2004, 22 No 7: 1301 - 1307. 2) Fishbane S. AJKD 1995, V.26, No 1: 41 - 46. 3) Summary of products characteristics. 4) Auerbach M. et al. AJKD 1998; 31, 1: 81 - 86. 5) Peebles G. and Stanley Stewart, Journal of outcomes Research. 2004; 8: 15 - 25. 6) IMS data and data on file. 2009:IV. 7) Peck S.N. et al. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1998, V.27 (4): 487. 8) Case G. ANNA Journal. 1998, 2: 65 - 68. 9) McCarthy J. et al. Am J Nephrol 2000; 20: 455 - 462 10) Fletes R. et al. American Journal of Kidney Diseases. 2001, V. 37, No 4: 743 - 749. 11) Coyne D.W. et al. Kidney International. 2003, V. 63: 217 - 224. 12) Chertow G.M. et al. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1571 - 1575. 13) Geisser P. et al. Structure/Histotoxicity relationship of chelenteral iron preparations. Arzneimittelforschung/Drug Research. 1992, 42 (II): 1439 - 1452. 14) Zager R.A. et al. AJKD. 2002, 40: 90 - 103. 15) Zager R.A. et al. Kidney International 2004, 66: 144 - 156. 16) Agarwal R. Kidney International. 2004, V.66: 2279 - 2289. 17) Horl W.H. et al. Therapy with intravenous iron and recombinant human erythropoietin in chronic kidney disease. OPTA update 2005.



тел: +7(495) 644 0031  
факс: +7(495) 644 0032  
office@cosmopharm.ru  
www.cosmopharm.ru  
www.cosmofer.ru