

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ



ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

ТОМ XII №2-2010

ТОМ XII

№2-2010

УТРАТА  
ТРАНСПЛАНТАТА



## ВСЕГДА СУЩЕСТВУЕТ УГРОЗА ПОЗДНЕЙ УТРАТЫ ТРАНСПЛАНТАТА

Перевод на АДВАГРАФ (такролимус, капсулы пролонгированного действия) позволяет снизить риск несоблюдения пациентом режима терапии:

- даже случайно пропущенный прием может повлиять на стабильность концентрации препарата в крови и повысить риск отторжения пересаженного органа в отдаленные сроки после трансплантации;<sup>1,2</sup>
- однократное суточное дозирование помогает максимально повысить вероятность соблюдения режима терапии;<sup>3</sup>
- перевод на Адваграф снижает колебания концентрации такролимуса у одного и того же пациента, что поддерживает постоянство экспозиции действующего вещества.<sup>4,5</sup>

**ЕСТЬ СМЫСЛ ПЕРЕВЕСТИ ПАЦИЕНТА НА АДВАГРАФ**



**ADVAGRAF**<sup>®</sup>  
такролимус, капсулы пролонгированного действия

Нет причины задумываться дважды

\*В сравнении с приемом два раза в сутки. **1.** Vlamincck H, Maes B, Evers G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. Am J Transplant. 2004; 4(9): 1509–1513. **2.** Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. Clin Transplant. 2005; 19(1): 77–82. **3.** Weng FL, Israni AK, Joffe MM, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(6): 1839–1848. **4.** Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. Transplant Proc. 2005; 37(2): 867–870. **5.** Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. Transplant Proc. 2005; 37(2): 1211–1213. Регистрационное удостоверение №ЛСР-006205/09 от 31.07.2009 г. Дата выхода материала – март 2010 г.

**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 № 2–2010**

### **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор – С.В. Готье**

В.Ю. Абрамов  
Э.М. Балакирев  
Д.А. Гранов  
В.В. Горбунов  
Г.П. Иткин  
Э.Н. Казаков  
И.Д. Кирпатовский  
А.В. Колсанов  
М.Г. Минина  
Б.Л. Миронков (ответственный секретарь)  
Я.Г. Мойсюк  
Н.А. Онищенко  
Д.В. Перлин  
В.Н. Попцов  
О.Н. Резник  
В.И. Севастьянов  
М.Л. Семеновский  
Н.А. Томилина  
О.М. 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 одном экземпляре.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат) должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм), шрифт Times new Roman, размер не менее 12, через 1,5-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 4.04.10.

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

## МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В РОССИИ: 20 ЛЕТ СПУСТЯ»

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Значение протокольных биопсий в раннем периоде после трансплантации почки  
*Сухоруков В.А., Юшинский Я.Л., Штрумфа И., Розенталь Р.Л.*

Активная реабсорбция кальция после аллотрансплантации почки  
*Ермакова И.П., Бородулин И.Э., Пронченко И.А., Шмерко Н.П.*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

К вопросу о безопасности использования рентгеноконтрастных веществ при проведении коронарной ангиопластики у реципиентов почечного трансплантата  
*Рядовой И.Г., Томилина Н.А., Честухин В.В., Ким И.Г., Миронков А.Б.*

Парциальное портосистемное шунтирование ePTFE-протезами с углеродным покрытием при синдроме портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени  
*Поршеников И.А., Марченко А.В., Ким И.Н., Быков А.Ю., Григоров Е.В.*

Реконструктивно-восстановительные операции на постоянном сосудистом доступе для гемодиализа  
*Лотц В.И., Осипов Л.Е., Сергеев В.Н.*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Первый опыт симультанного протезирования инфраренальной аорты при ее аневризме и аллотрансплантации трупной почки у пациента, находящегося на перитонеальном диализе  
*Колсанов А.В., Михайлов М.С., Яремин Б.И., Черновалов Д.А., Миронов А.А.*

Лечение инвазивного рака мочевого пузыря после трансплантации почки  
*Перлин Д.В., Даренков С.П.*

# CONTENTS

## 5 PAGE OF EDITOR IN CHIEF

## 6 ABSTRACTS OF CONFERENCE «LIVER TRANSPLANTATION IN RUSSIA: 20 YEARS EXPERIENCE»

## CLINICAL ORGAN TRANSPLANTATION

33 The role of protocol biopsies in early period after kidney transplantation  
*Sukhorukov V.A., Yushinskis Y.L., Shtrumfa I., Rozental R.L.*

37 Active calcium reabsorption following kidney transplantation  
*Yermakova I.P., Borodulin I.E., Pronchenko I.A., Shmerko N.P.*

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES

43 On the safety of contrast media usage during coronary angioplasty in kidney transplant recipients  
*Ryadovoy I.G., Tomilina N.A., Chestuhin V.V., Kim I.G., Mironkov A.B.*

48 Partial portosystemic shunting by carbon-coated ePTFE grafts for portal hypertension in cirrhotic patients  
*Porshennikov I.A., Marchenko A.V., Kim I.N., Bykov A.Yu., Grigorov E.V.*

54 Reconstructive operations on the permanent vascular access for hemodialysis  
*Lotts V.I., Osipov L.E., Sergeev V.N.*

## CASE REPORTS

58 Simultaneous infrarenal aortic prosthesis implantation and renal transplantation in patient on peritoneal dialysis  
*Kolsanov A.V., Mikhaylov M.S., Yaremin B.I., Chernovalov D.A., Mironov A.A.*

61 Treatment of invasive bladder cancer in patient after renal transplantation  
*Perlin D.V., Darenkov S.P.*

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Создание и биологические испытания новых матрицков из биорезорбируемых материалов  
*Василец В.Н., Зайтов Л.М., Миленьев А.Ю., Недосеев С.Л., Шварцкопф П.В., Егорова В.А., Севастьянов В.И.*

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

Применение эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата  
*Прокопенко Е.И.*

Нарушения гемостаза при заболеваниях печени  
*Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О.*

Профилактика и лечение острого повреждения 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.*

Стволовые/прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени  
*Людуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е.*

**ЮБИЛЕИ**

Поздравляем Николая Олеговича Миланова

Поздравляем Яна Геннадиевича Мойсюка

Информационное письмо

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

**NEW TECHNOLOGIES**

67 Development and biological testing of new scaffolds from biodegradable materials  
*Vasilets V.N., Zaitov L.M., Milentev A.Y., Nedoseev S.L., Shvartskopf P.V., Egorova V.A., Sevastjanov V.I.*

**LITERATURE REVIEWS**

74 Everolimus in *de novo* renal transplant recipients  
*Prokopenko E.I.*

82 Hemostatic disorders in liver diseases  
*Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O.*

92 Prevention and treatment of acute kidney injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and heart transplantation  
*Kopylova Y.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

100 Liver and bone marrow stem/progenitor cells as regulators of reparative regeneration of damaged liver  
*Lundup A.V., Onishchenko N.A., Shagidulin M.Y., Krasheninnikov M.E.*

**ANNIVERSARY**

108 Oleg Nikolaevich Milanov

109 Yan Genadievich Moysyuk

111 Informational letter

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



## *Глубокоуважаемые коллеги!*

Настоящий номер нашего журнала открывается материалами Всероссийской конференции «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя», посвященной двадцатилетию первой трансплантации печени в нашей стране. Дата проведения конференции – 14 февраля 2010 г. – выбрана не случайно: именно 14 февраля 1990 г. во Всесоюзном научном центре хирургии АМН СССР была проведена первая в нашей стране ортотопическая трансплантация печени.

Начало становления трансплантации печени в отечественной медицине связано с именами профессора Э.И. Гальперина, академика В.И. Шумакова, профессора А.К. Ерамишанцева, памяти которого посвящена прошедшая конференция, и конечно же, с нашей деятельностью, которая теперь осуществляется в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Наш коллектив имеет самый большой в стране опыт пересадки печени взрослым и детям. За разработку проблемы трансплантации печени как нового направления в отечественной клинической медицине группа ученых из Москвы и Санкт-Петербурга была удостоена премии Правительства РФ. Теперь пересадку печени выполняют также в Белгороде, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде.

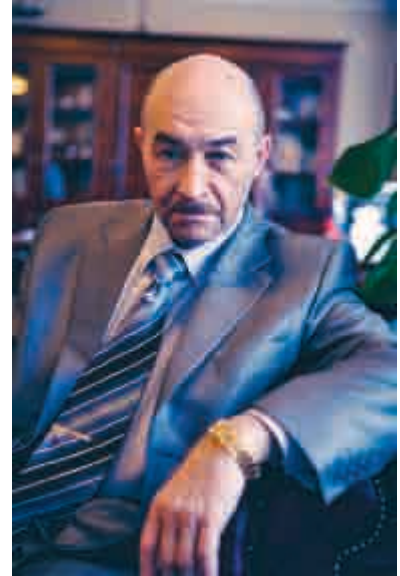
На конференции были представлены не только доклады, касающиеся истории пересадки печени в России, но и проанализирован клинический опыт ведущих российских центров, а также накопленный к настоящему времени опыт трансплантации печени в регионах нашей страны.

Проведение конференции позволило еще раз убедиться, что трансплантология прочно завоевала свое место среди других направлений современной клинической медицины. Если в начале клинического опыта трансплантацию органов можно было отнести скорее к «терапии отчаяния», то сейчас она прочно завоевала свои позиции как область клинической медицины, ориентированная не только на спасение, но и на длительное выживание пациента, более того – ставящая задачу его реабилитации, возвращения к нормальной жизни. Тысячи граждан десятилетиями живут полноценной жизнью после пересадки сердца, почки, печени; создают семьи, у них рождаются здоровые дети.

Конференция прошла в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, который является уникальным научным клиническим учреждением, решающим весь комплекс биологических, технических, технологических и медицинских проблем, связанных с трансплантологией. Благодаря усилиям сотрудников Центра в нашей стране стали реальностью трансплантация сердца, печени, кишечника, поджелудочной железы, почки, применение искусственных органов. Центр также является уникальным учреждением, где оказывается трансплантационная помощь детям первого года жизни.

Проведение всероссийских конференций, посвященных актуальным проблемам трансплантологии, стало хорошей традицией. Эти мероприятия сопровождаются неослабевающим интересом, активным участием не только коллег из крупнейших центров Москвы и Санкт-Петербурга, но и специалистов из большинства регионов Российской Федерации. Конференция – это возможность общения, обмена опытом, получения новейшей научно-практической информации, приобретения профессиональных знаний, что способствует лучшей организации и координации в развитии общего дела – обеспечения высокопрофессиональной, своевременной трансплантологической помощью населения нашей страны.

*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. Гомье*

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

*Готье С.В., Цирульников О.М., Аммосов А.А., Мойсюк Я.Г., Потцов В.Н., Хизроев Х.М., Арзуманов С.В., Гамгия Н.В., Ухренков С.Г., Пчельников В.В., Муратова Н.Ш., Пец В.А., Погребниченко И.В., Фокин С.В., Ахаладзе Д.Г., Солохина Е.А., Мнацаканян Д.С., Джанбеков Т.А.*

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

## PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION

*Gautier S.V., Tsiroulnikova O.M., Ammosov A.A., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Khizroev Kh.M., Arzumanov S.V., Gamgiya N.V., Ukhrenkov S.G., Pchelnikov V.V., Muratova N.Sh., Pets V.A., Pogrebnichenko I.V., Fokin S.V., Akhaladze D.G., Solokhina E.A., Mnatsakanyan D.S., Dzanbekov T.A.*

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

Наличие детского контингента с необратимыми врожденными и приобретенными заболеваниями печени диктует необходимость развития в педиатрической практике трансплантации печени как единственно возможного метода лечения данной категории больных.

До настоящего времени о возможности выполнения трансплантации печени детям в нашей стране информирована небольшая часть врачей-специалистов, что является одной из причин несвоевременного направления детей на трансплантацию, попыток длительного консервативного лечения, вплоть до развития серьезных жизнеугрожающих осложнений.

В то же время в нашем коллективе трансплантация печени пациентам детского возраста прочно вошла в повседневную клиническую практику.

Первому ребенку, оперированному в 1997 году, в настоящее время исполнилось 16 лет. Необходимость и целесообразность выполнения трансплантации печени маленькому пациенту независимо от возраста обуславливается полной социальной реабилитацией ребенка, последующим нормальным развитием полноценного члена общества.

В структуре заболеваний, приводящих к развитию цирроза печени у детей, более 70% составляют холестатические поражения печени различного генеза, что согласуется с мировым опытом.

К настоящему моменту число трансплантаций печени составило 243 операции у 235 детей. Отсутствие в отечественной практике документов,

регламентирующих детское посмертное органное донорство, является основанием к тому, что рассчитывать на трансплантацию печени от трупного донора могут только взрослые и дети старшей возрастной группы, приближающиеся к ним по антропометрическим параметрам. Соответственно, реальную помощь нуждающимся детям можно оказать, только развивая программу родственной трансплантации печени.

Выполнение трансплантации печени детям от родственных доноров стало возможным благодаря предварительной исследовательской работе и значительному практическому опыту в хирургической гепатологии. Применение оригинальной методики резекции печени явилось основным условием того, что у доноров не наблюдалось осложнений, все доноры возвратились к обычному образу жизни и труду в короткие сроки, не превышающие таковых для общехирургических операций на органах брюшной полости.

При выборе части печени, необходимой для трансплантации, исходили из предполагаемой массы трансплантата и веса реципиента. У детей с малой массой тела (до 15 кг) выбор трансплантата осуществлялся в пользу левого латерального сектора, что наблюдалось в 125 случаях.

Особенностью реципиентов раннего возраста является тяжесть общего состояния на фоне задержки развития, исходной гипотрофии, печеночной недостаточности, частых кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Кроме того, сопутству-



ющие пороки развития и предшествующие операции в анамнезе значительно осложняют подготовку к операции и само оперативное лечение.

С 2008 года наши возможности по ведению маленьких пациентов с выраженными нарушениями метаболизма на фоне прогрессирования основного заболевания расширились за счет применения экстракорпоральных методов лечения (альбуминовый диализ, гемодиализ, гемодиализация) у детей с минимальной массой тела. Применение методов экстракорпоральной детоксикации у детей позволило снизить летальность в период подготовки к операции с 10 до 2%.

Детям более старшей возрастной группы с большим весом (более 15 кг) в 103 случаях выполнена трансплантация правой доли печени. Трансплантацию целой трупной печени от взрослого донора удалось провести 4 подросткам.

При отсутствии потенциального родственного донора единственным шансом на спасение ребенка с массой тела до 15 кг является пересадка левого латерального сектора разделенной для двух реципиентов трупной печени (сплит-трансплантация). Критерии отбора трупной печени, подходящей для выполнения трансплантации двум реципиентам, более ограничены. В настоящее время в связи с постоянным нахождением в листе ожидания реципиентов ранней возрастной группы подавляющее большинство трансплантатов рассматривается с точки зрения потенциальной возможности выполне-

ния сплит-трансплантации. Однако в большинстве случаев выполнение такой операции не представляется возможным из-за несоответствия трупного донорского органа предъявляемым требованиям (неудовлетворительные гемодинамические показатели, значительная кардиотоническая поддержка, выраженные метаболические нарушения у донора в состоянии смерти мозга, жировая дистрофия предполагаемого трансплантата). Именно благодаря тщательной и строгой регламентированности данной процедуры в 5 случаях удалось выполнить сплит-трансплантацию детям с положительным клиническим эффектом.

Протокол иммуносупрессивной терапии базируется на сочетании ингибиторов кальциневрина со стероидами и/или микофенолатами в зависимости от идентичности по ABO и совместимости по системе HLA.

Залогом успеха оперативного вмешательства является совместная слаженная работа хирургической и анестезиологической бригад и минимизация кровопотери.

Обеспечение всех необходимых условий проведения трансплантации печени детям позволяет в большинстве случаев получить предсказуемый положительный результат лечения. Выживание реципиентов после операции составляет 95,7%, трансплантатов – 93,9%. Выживание реципиентов в течение года после трансплантации составляет 92,9%, трансплантатов – 91,7%.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТРУПНОЙ ПЕЧЕНИ В ЦЕНТРЕ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА

*Мойсюк Я.Г., Погребниченко И.В., Милосердов И.А., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б.,  
Попцов В.Н., Шаршаткин А.В., Минина М.Г., Готье С.В.*

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

## DECEASED DONOR IN LIVER TRANSPLANTATION IN ACADEMICIAN V.I. SHUMAKOV CENTER

*Moysyuk Y.G., Pogrebnichenko I.V., Miloserdov I.A., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B.,  
Poptsov V.N., Sharshatkin A.V., Minina M.G., Gautier S.V.*

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

В 1970-х годах Э.И. Гальпериным в НИИ трансплантологии и искусственных органов выполнена серия экспериментов по трансплантации левой доли печени в гетеротопическую позицию. Трансплантат помещался в подвздошную область, воротная и нижняя полая вены анастомозировались с подвздошной. Была разработана оригинальная методика изъятия левой доли печени. В 1977 году впервые в мировой клинической практике были выполнены 2 гетеротопические трансплантации левой доли печени. В последующие годы программа трансплантации печени не развивалась в связи с отсутствием инструкций по констатации смерти мозга человека.

Принятие данных документов позволило возобновить программы трансплантации печени в России. В НИИ трансплантологии и искусственных органов первая операция была выполнена 27 февраля 1990 года больной с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. С 1990-го по 2004 год выполнено небольшое количество операций, шла работа по формированию листа ожидания, выработке подходов к ведению больных, ожидавших операцию, оптимизации техники операции.

С 2004 года программа трансплантации печени получила активное развитие с ежегодно возрастающим количеством выполняемых операций. С декабря 2004-го по февраль 2010 года в клинике института выполнено 70 операций 66 больным (4 ретрансплантации), в том числе 4 сплит-трансплантации, одна комбинированная трансплантация печени и почки.

Накопление опыта привело к пересмотру методологических подходов к трансплантации печени

### Показания к трансплантации печени

Заболевание	n (%)
Цирроз печени в исходе вирусного гепатита	20 (28,6)
Первичный билиарный цирроз печени	16 (22,9)
Первичный склерозирующий холангит	4 (5,7)
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита	6 (8,6)
Гепатоцеллюлярная карцинома	4 (5,7)
Синдром Бадда–Киари	4 (5,7)
Метаболические болезни печени	2 (2,9)
Цирроз печени токсической этиологии	7 (10)
Врожденный фиброз печени	1 (1,4)
Поликистоз печени	1 (1,4)
Системная склеродермия	1 (1,4)
Ретрансплантация по поводу тромбоза артерии или отсутствия функции первого трансплантата	4 (5,7)

прежде всего за счет расширения критериев отбора печеночных трансплантатов, а также за счет изменения методики кавальной реконструкции при трансплантации печени.

В процессе работы внедрены все основные варианты формирования кавального анастомоза. Резекция позадипеченочного отдела нижней полой вены реципиента и наложение проксимального и дистального каво-кавальных анастомозов выполнялось в 8 наблюдениях, при этом в 7 операциях (10%) вено-венозный обход не применялся. Анастомоз по типу «бок в бок» формировался в 24 (34,3%) наблюдениях, методика Piggy-Back применялась у

3 (4,3%) больных. Оригинальная методика имплантации печени, при которой формируется анастомоз по типу «конец в бок» – проксимальный отдел нижней полой вены трансплантата в бок нижней полой вены реципиента, – применена в 32 (45,7%) наблюдениях. Выбор того или иного варианта реконструкции был направлен на максимальное снижение времени тепловой ишемии и продолжительности беспеченочного периода. Подавляющее большинство операций (95,7%) выполнено без использования вено-венозного обхода, так как сохранение кровотока по нижней полой вене и адекватная анестезиологическая поддержка позволяет обеспечить стабильность гемодинамики реципиента во время имплантации. В 12 наблюдениях (17%) выполнялось временное полное пережатие нижней полой вены. Длительность пережатия составила от 5 минут в случае незначительных дефектов НПВ реципиента, которые были ушиты, до 40 минут при формировании двух анастомозов по классической методике.

В 52 (74,3%) наблюдениях отметили единственную печеночную артерию донора, при этом формировали широкий анастомоз на уровне гастродуоденальной артерии реципиента. Дополнительная правая печеночная артерия наблюдалась в 14 (20%) случаях, левая – в 4 (5,7%). В одном наблюдении при невозможности использования артерии реципиента выполнена вставка артериального кондукта, дистальная часть которого анастомозирована с инфраренальным отделом аорты. Только в 1 (1,4%) наблюдении произошел тромбоз артерии трансплантата, по поводу которого на 11-е сутки выполнена ретрансплантация с благоприятным исходом.

Предпочтительным вариантом билиарной реконструкции мы считаем восстановление физиологического пассажа желчи путем формирования холедохохоледохоанастомоза без дренирования. В первых 20 операциях применялись различные варианты дренирования желчных путей: по Вишневскому – 2 (2,9%), внутреннее дренирование – 2 (2,9%), постановка Т-образного дренажа – 16 (22,9%). В дальнейшем отказались от дренажных конструкций в связи с осложнениями данной процедуры и отсутствием последних без дренирования. Холедохо-энтероанастомоз выполняем преимущественно при исходном диагнозе первичного склерозирующего холангита и при несоответствии диаметров холедоха донора и реципиента. Билиарные осложнения отмечены у 8 (12,1%) больных. Дислокация наружного дренажа диагностирована у 4 (5,7%) реципиентов, что составило 50% в структуре осложнений при реконструкции желчеоттока, при этом в 2 наблюдениях диагностировано отграниченное скопление желчи. У 1 больной наблюдали неанастомотическую неполную распространенную стриктуру холедоха, в

1 случае имели место множественные стриктуры внутриспеченочных желчных путей.

К инфекционным осложнениям раннего послеоперационного периода относились пневмония – 3 (4,3%), абсцесс брюшной полости – 2 (2,9%), перитонит 1 (1,4%) и сепсис – 3 (4,3%).

В раннем послеоперационном периоде погибли 6 (9%) реципиентов. В 3 наблюдениях (50%) смерть наступила вследствие отсутствия начальной функции трансплантата. В двух наблюдениях пациенты погибли вследствие септического процесса, однако в одном случае к развитию септического процесса привела плохая начальная функция трансплантата. Одна больная умерла на 7-е сутки после операции вследствие массивного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Таким образом, основной причиной неблагоприятных исходов являлось неудовлетворительное качество донорского органа.

На пути расширения донорского пула приняты так называемые «расширенные критерии» при изъятии печени. В нашем центре под этим термином понимается донор старше 50 лет, более 7 суток пребывания в отделении реанимации, острое нарушение мозгового кровообращения как причина смерти, высокий уровень инотропной поддержки, натрий сыворотки крови более 160 ммоль/л. Принятие данных критериев позволило увеличить количество выполняемых трансплантаций, однако привело и к повышению риска операций. Максимальный показатель летальности – 23% (!) – наблюдался в 2007 году при начале либерального использования доноров с «расширенными критериями». Для снижения данного показателя в дальнейшем определены строгие ограничения к использованию донорского органа. К настоящему времени изъятие не выполняется при следующих показателях: возраст более 65 лет, натрий сыворотки крови более 180 ммоль/л, а также сочетание нескольких факторов из определения донора с расширенными критериями. При неудовлетворительной визуальной оценке трансплантата следует воздержаться от изъятия печени, даже если донор соответствует стандартным критериям. Подобный отбор доноров вместе с совершенствованием хирургической техники и анестезиологического обеспечения позволил снизить послеоперационную летальность до 5,3% в 2009 году. Показатель выживаемости реципиентов составляет 86,2% через 1 год и 85,3% через 5 лет после операции.

Программа трансплантации печени в центре им. академика В.И. Шумакова прошла путь от экспериментальных исследований до успешной клинической реализации. Перспективными направлениями должны стать: интенсификация посмертного органного донорства, продолжение работы по сплит-трансплантации, трансплантация печени от живого родственного донора взрослым реципиентам.

## НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Ухренков С.Г., Морозюк Е.В., Воронина О.В.,  
Кузьмина Н.А., Лотышев А.А., Мошков А.С., Софронов Я.К., Воронина И.В.,  
Пчельников В.В.*

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

## URGENT STATE IN LIVER TRANSPLANTATION

*Poptsov V.N., Moysyuk Y.G., Uchrenkov S.G., Morozuk E.V., Voronina O.V.,  
Kuzmina N.A., Lotishev A.A., Moshkov A.S., Sofronov Y.K., Voronina I.V.,  
Pchelnykov V.V.*

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

Трансплантация печени (ТП) в настоящее время остается единственным радикальным методом лечения больных с необратимыми заболеваниями печени и высоким риском неблагоприятного исхода. Эффективность реализации комплексной программы по ТП определяется многими факторами, включающими отбор и предтрансплантационное лечение потенциальных реципиентов; использование при необходимости различных методов экстракорпоральной детоксикации (интермиттирующая или постоянная заместительная почечная терапия, альбуминовый диализ, сорбционные технологии); выбор оптимального органного донора и его патофизиологически обоснованное введение (кондиционирование) до момента изъятия донорского органа (органов); качество выполнения и сроки консервации печеночного трансплантата; адекватная анатомическим особенностям, тяжести состояния пациента хирургическая техника выполнения ТП (полное или частичное пережатие нижней полой вены, с применением или без применения веновенозного обхода, гепатэктомия, кава-кавальный анастомоз, анастомоз печеночной артерии, билиарный анастомоз); качество анестезиологического пособия и эффективность лечения больных в раннем посттрансплантационном периоде в зависимости от начальной функции печеночного трансплантата и многое другое. На результативность ТП важное влияние оказывает эффективное лечение больных с неотложными состояниями, возникающими как в до-, так и посттрансплантационном периоде.

Возникновение неотложных состояний у потенциальных реципиентов печени связано либо с прогрессирующей декомпенсацией основного за-

болевания (например, нарастание печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности и др.), либо с его осложнениями (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, сепсис, развернутый синдром полиорганной недостаточности и др.), которые вызывают развитие или усугубление печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии. Основные лечебные воздействия при этом направлены на стабилизацию клинического состояния пациента с целью его доведения до ТП (ургентной или отсроченной).

Неотложные состояния в раннем посттрансплантационном периоде чаще всего обусловлены выраженным нарушением – тяжелой первичной дисфункция (ТПД) – или отсутствием функции печеночного трансплантата – первично нефункционирующий трансплантата (ПНФТ), – при которых весь комплекс лекарственных или нелекарственных воздействий направлен на создание гемодинамических, газообменных, метаболических, детоксикационных, иммунологических и др. условий для разрешения ТПД или доведения пациента до ретрансплантации в случае неразрешающейся ТПД или ПНФТ. Причиной неотложных состояний в раннем посттрансплантационном периоде, напрямую не связанных с характером первичной функцией печеночного трансплантата, чаще всего является интра- и послеоперационное кровотечение, развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН), острой почечной недостаточности (ОПН), гнойно-септических осложнений и др. Медикаментозная и немедикаментозная коррекция в данных клинических ситуациях направлена на профилактику прогрессирования

мультиорганных расстройств и вторичное, опосредованное нарушение функции печеночного трансплантата.

Независимо от временного характера развития неотложных состояний (до или после трансплантации) основные лекарственные направления их интенсивной терапии сводятся: к оптимизации инфузионно-трансфузионной терапии для поддержания адекватного объема циркулирующей крови, системной гемодинамики, коррекции анемии, гипопроteinемии, дефицита плазменных факторов крови, электролитных расстройств и нарушений кислотно-основного состояния; оптимальной кардиотонической и вазоактивной терапии, соответствующей степени нарушения сократительной способности миокарда и расстройств системного сосудистого тонуса; рациональной антимикробной химиотерапии, чаще всего включающей применение цефалоспоринов III и IV поколений, карбопенемов в комбинации или без анти-MRSA-биотиков (ванкомицин, линезолид) и противогрибковые препараты; применение лактулозы и комплекса L-орнитина-L-аспартата; коррекция расстройств газообменной функции легких (кислородотерапия, вспомогательная неинвазивная вентиляция легких и при необходимости проведение ИВЛ); адьювантная терапия (гастропротекция, нейропротекция и др.); нутритивная поддержка; выбор оптимальной схемы иммуносупрессорной терапии (для реципиентов печени).

Для оптимизации лечения пациентов с неотложными состояниями целесообразно иметь расширенный мониторинг жизненно важных функций, дополненный инвазивным контролем системной и легочной гемодинамики – катетер легочной артерии, термодилуционное определение сердечного выброса, транспульмональная термодилуция (PiCCO-технология), неинвазивным мониторингом функции печени/печеночного трансплантата, тромбоэластограмму и др.

Показанием для применения экстракорпоральных методов детоксикации (ЗПТ, альбуминовый диализ, сорбционные технологии) является выраженное нарушение функции собственной печени или печеночного трансплантата при наличии сопутствующей печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности. Внедрение в клиническую практику молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС-терапия) значительно повысило эффективность лечения больных с печеночной недостаточностью различного генеза. МАРС-терапия способствует удалению из организма как альбуминсвязанных (гидрофобных), так и альбумин-несвязанных (гидрофильных) веществ, накапливающихся при печеночной недостаточности. МАРС-терапия вызывает регресс клинических и биохимических проявлений острой или декомпенсации хронической

печеночной недостаточности: печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности, гипербилирубинемии, внутрипеченочного холестаза, улучшению показателей белок-синтезирующей функции.

ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» обладает опытом проведения МАРС-терапии у пациентов разных возрастных групп, в том числе и у детей первого года жизни. В последнем случае для эффективного и безопасного осуществления МАРС-терапии необходимо обеспечение адекватного сосудистого доступа, профилактика гипотермии, гемодилуции и геморрагических осложнений во время процедуры, что требует высокого уровня подготовки врачебного и медсестринского персонала.

Перспективным представляется включение в комплексную терапию больных с выраженной острой декомпенсацией хронической печеночной недостаточностью липополисахаридной (ЛПС) адсорбции, с целью коррекции эндотоксемии (на фоне нарушенной детоксикационной функции печени, наличия портосистемных шунтов) и уменьшения риска развития генерализованного инфекционного процесса. Нам представляется перспективным применение ЛПС-адсорбции в сочетании с другими методами экстракорпоральной детоксикации (ЗПТ, МАРС-терапия) при подготовке и выполнении ТП или ретрансплантации у пациентов крайне высокого риска. В ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» начата программа интраоперационного сочетанного применения МАРС-терапии и ЛПС-адсорбции с целью более эффективной интраоперационной коррекции полиорганных расстройств и создания гемодинамических, метаболических и др. условий для начала функционирования печеночного трансплантата (рис. 1).

Опыт ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» включает 6 потенциальных реципиентов печени, которым потребовалось проведение комп-



Рис. 1. Сочетанное применение МАРС-терапии и ЛПС-адсорбции при трансплантации печени

лексной медикаментозной и экстракорпоральной детоксикационной терапии с целью коррекции полиорганных расстройств и подготовки к ТП. В 4 наблюдениях удалось достигнуть клинико-лабораторного улучшения состояния пациентов и успешно выполнить ТП. Один из данных клинических примеров представлен на рис. 2.

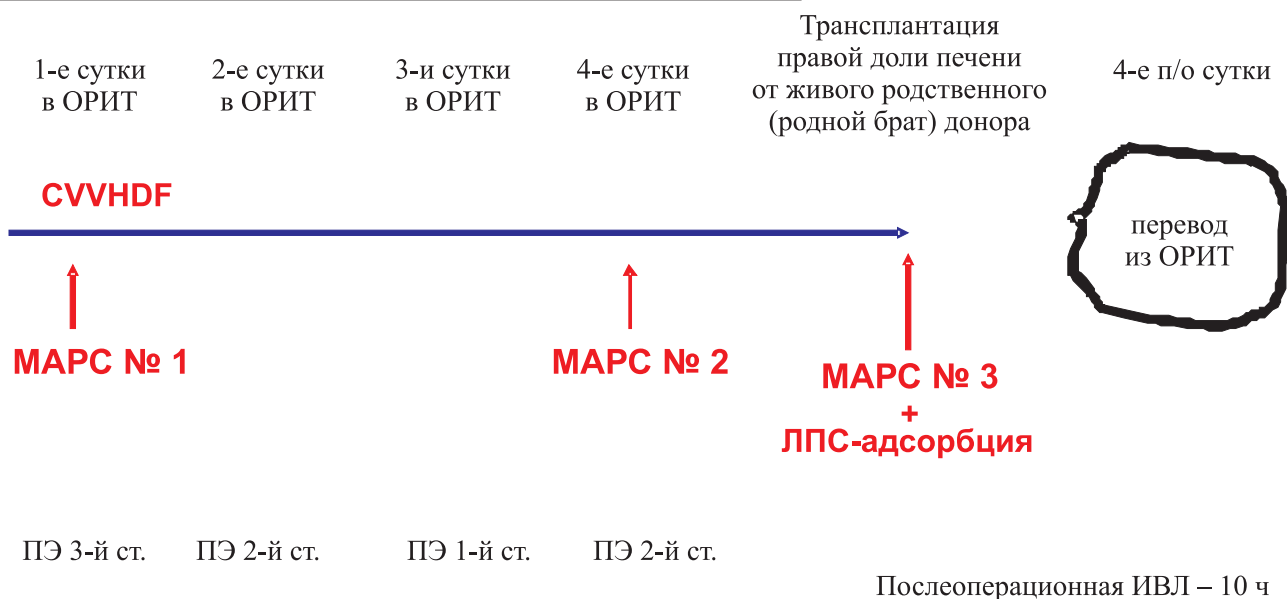
Выраженное нарушение функции печеночного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде имели 11 реципиентов: выраженная дисфункция (n = 8) и ПНФТ (n = 3). Причинами неудовлетворительного функционирования печеночного трансплантата являлись его ишемическо-реперфу-

зионное повреждение (n = 9) и тромбоз печеночной артерии (n = 2). В 4 случаях удалось достигнуть полного клинико-лабораторного разрешения дисфункции печеночного трансплантата. Успешной ретрансплантация оказалась у 2 из 5 пациентов. Таким образом, летальность больных с выраженным нарушением функции печеночного трансплантата составила 45% (n = 5). Выжившие пациенты имели более лучшие значения показателей органной функции по шкале SOFA, предшествовавшие восстановлению печеночного трансплантата или выполнению ретрансплантации. Накопленный клинический опыт позволяет утверждать, что необходимыми

*Опыт ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»*

**Кл. диагноз.** Цирроз печени в исходе б. Вильсона–Коновалова. Синдром портальной гипертензии (ВРВП IV ст., спленомегалия). Рецидивирующее кровотечение из ВРВП. Печеночно-клеточная недостаточность. Аутоимунная панцитопения. ОССН. ОПН. Печеночная энцефалопатия 3-й ст.

*Клиническое наблюдение*



Показатель \ Этап	Перед МАРС № 1	Перед ТП	1-е сутки после ТП
Мочевина, ммоль/л	15	3,4	12,3
Креатинин, мкмоль/л	380	46	139
Общий билирубин, мкмоль/л	1568	1070	393
Общий белок, г/л	54	56	77
Альбумин, г/л	28	32	43
АТ III, %	13	16	35
Фибриноген	1480	1580	2120
ПИ	26	29	61
МНО	4,4	4,0	1,7

Рис. 2. Клинический пример подготовки и выполнения трансплантации печени у пациентки с предшествовавшей выраженной печеночной энцефалопатией и полиорганной дисфункцией

условиями успешного выполнения ретрансплантации печени являются: **своевременность принятия решения о необходимости повторной трансплантации**; своевременность получения органа от трупного или родственного донора; эффективность проводимой комплексной терапии, направленной на профилактику развития СПОН и инфекционных осложнений; отсутствие выраженной полиорганной дисфункции; отсутствие явных проявлений генерализации инфекционного процесса.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) и острая почечная недостаточность (ОПН) являются осложнениями раннего посттрансплантационного периода, развитие которых напрямую может быть не связано с функцией печеночного трансплантата.

ОДН после ТП проявляется нарушениями как оксигенирующей ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  мм рт. ст.), так и вентиляционной ( $\text{PaCO}_2 > 45\text{--}50$  мм рт. ст.) функции легких. Основными причинами развития ОДН после ТП считают: развитие ателектаз, пневмонии (чаще правого легкого); интерстициальный отек легких вследствие гипергидратации, гипопропротеинемии как проявления острого повреждения легких; накопление жидкости в плевральных полостях; парез правого диафрагмального нерва; наличие предсуществующего гепатопульмонального синдрома; левожелудочковую недостаточность и др. К predisposing факторам относят: высокий класс Child-Pugh; высокий балл MELD, PELD; низкий индекс массы тела; наличие энцефалопатии; высокого внутрибрюшного давления; полиорганная недостаточность и сепсис. Лечение ОДН сводится прежде всего к устранению возможных причин ее возникновения (пнеumo- и гидроторакса, гипергидратации). Важным аспектом профилактики развития или коррекции ОДН после ТП является контролируемое проведение инфузионно-трансфузионной терапии. Лечение тяжелой ОДН может потребовать проведения неинвазивной вспомогательной вентиляции легких (ВНВЛ).

Опыт ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» показал, что у большинства (83%) взрослых больных после ТП удалось выполнить активизацию

и экстубацию трахеи либо на операционном столе ( $n = 3$ ), либо в первые 6 ч после операции. Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила  $4,3 \pm 0,7$  ч. У 12 пациентов в послеоперационном периоде развилась клинически значимая ОДН, потребовавшая применения ВНВЛ ( $n = 9$ ), реинтубации трахеи ( $n = 1$ ), пролонгирования ИВЛ более 48 ч ( $n = 2$ ), пункционной трахеостомии ( $n = 2$ ), применения ингаляционного оксида азота ( $n = 2$ ) и экзогенного сурфактанта ( $n = 1$ ). Продолжительность ИВЛ после ТП (родственной и трупной) у детей составила  $8,1 \pm 0,9$  ч. Причинами ОДН ( $n = 16$ ) у данной категории больных являлись: бронхоспазм ( $n = 7$ ), ателектаз верхней доли правого легкого ( $n = 3$ ), гипергидратация ( $n = 4$ ), нарушение проходимости дыхательных путей, потребовавшее проведения ФБС и бронхоальвеолярного лаважа ( $n = 2$ ); преждевременная самоэкстубация ( $n = 2$ ).

Основными причинами развития ОПН в раннем периоде после ТП считаются: выраженная дисфункция печеночного трансплантата, гепаторенальный синдром I или II типа, нарушения системной гемодинамики в периоперационном периоде, гиповолемия. Прежде чем приступить к применению диуретической терапии или различных методов ЗПТ, необходимо устранить преренальные факторы возникновения ОПН, ведущим из которых является гиповолемия, которая может быть вызвана неадекватной инфузионно-трансфузионной терапией, неоправданным применением диуретических препаратов, неконтролируемыми потерями жидкости по дренажам, повязкам, с гематомами, внутренним кровотечением, асцитом, гидротораксом. Применение ЗПТ потребовалось у 13 (17%) взрослых реципиентов печени – постоянная вено-венозная гемфильтрация (ПВВГФ) ( $n = 11$ ) и интермиттирующий гемодиализ ( $n = 2$ ). Продолжительность ПВВГФ составила  $3,2 \pm 0,4$  суток.

Таким образом, результативность программы ТП во многом предопределяется возможностью эффективной коррекции тяжелых расстройств гомеостаза, развитие которых возможно на различных этапах ее реализации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В НИИ СП ИМ. Н.В. СКЛИФΟΣОВСКОГО

*Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Салиенко А.А., Чжао А.В.*

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва

## RESULTS OF LIVER TRANSPLANTATION IN SKLIFOSOVSKY INSTITUTE

*Khubutia M.Sh., Andreytseva O.I., Zhuravel S.V., Saliyenko A.A., Chzhao A.V.*

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

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского располагает опытом 146 ортотопических трупных трансплантаций печени (ОТП), выполненных 140 пациентам. В это число вошли 6 реОТП, 3 комбинированные трансплантации печени и почки и 3 сплит-трансплантации печени. Первая ОТП в институте была выполнена 18 сентября 2000 года.

**Цель работы:** оценить ближайшие и отдаленные результаты ОТП.

**Материалы и методы.** Показаниями к ОТП являлись: цирроз печени (ЦП) в исходе вирусного гепатита С – 52 пациента (37,1%) (из них в 21 случае (15%) был выявлен ГЦР), ЦП в исходе вирусного гепатита В – 20 пациентов (14,3%) (из них у 3 (2,1%) был выявлен ГЦР), ЦП в исходе вирусных гепатитов В + С + D – 2 пациента (1,4%), ПБЦ – 17 пациентов (12,1%), ПСХ – 5 пациентов (3,6%), криптогенный ЦП – 9 пациентов (6,4%), ЦП в исходе болезни Вильсона – 7 пациентов (5%), алкогольный ЦП – 5 пациентов (3,6%), гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – 6 пациентов (4,3%), аутоиммунный ЦП – 9 пациентов (6,4%), синдром Бадда-Киари – в 1 случае (0,7%), гемангиоэндотелиома печени – в 1 случае (0,7%).

В 6 случаях была выполнена реОТП (4,3%).

**Результаты собственных исследований.** За отчетный период в листе ожидания трансплантации печени находилось 387 пациентов. Из них 140 (36,2%) была выполнена ОТП, 113 (29,2%) ожидают операцию, 85 (22%) умерли, 42 (11%) исключены из листа ожидания, 4 (1%) отказались от вмешательства, и у 3 (0,8%) ОТП выполнена в других центрах. Первые 36 ОТП (24,6%) выполнялись с использованием вено-венозного обходного шунтирования, а последние 110 (75,4%) – без шунтирования (табл.).

Варианты билиарной реконструкции распределились следующим образом: холедохо-холедохоанастомоз – 114 (78,1%), холедохо-еюноанастомоз – 32 (21,9%).

К 14 февраля 2010 г. после ОТП живы 99 (70,7%) пациентов. Послеоперационная летальность составила 21 (15%), общая летальность – 29,3%. По причинам смерти в первые 30 дней после ОТП реципиенты были распределены на 4 группы:

1. Стабильные пациенты, n = 6 (28,6%). Причинами смерти в этой группе были: неудовлетворительная функция трансплантата – в 2 случаях, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 1, синдром «обкрадывания» – 1, молниеносный сепсис – 1.

Таблица

Количество операций	Кровопотеря, мл	Время операции, ч	Холодовая ишемия, мин	Агепатический период, мин	Время обходного шунтирования, мин	Общий объем кровотока по шунту, мл/мин
ОТП с обходным шунтированием						
36	2500 (600–13 000)	12,2 ± 2,1	535 ± 66	103 ± 28	159 ± 54	2602 ± 985
ОТП без обходного шунтирования						
110	2000 (500–5000)	10,2 ± 2,5	383 ± 80	59 ± 15	–	–



2. Пациенты после реОТП. Причинами смерти явились полиорганная недостаточность в 1 случае и тяжелая пневмония – 2.
3. Фульминантная печеночная недостаточность – 6 (28,6%) пациентов. Причинами смерти в этой группе явились: неудовлетворительная функция трансплантата – в 3 случаях, тромбоз печеночной артерии – 1, полиорганная недостаточность – 1, пневмония – 1.

4. Тяжелый статус на момент выполнения ОТП – 6 пациентов (28,6%): 11–14 баллов по Child-Pugh, и более 21 балла по MELD. Причинами смерти в этой группе явились: неудовлетворительная функция трансплантата – 2, сепсис – 2, тромбоз воротной вены – 2.

В отдаленные сроки после ОТП умерли 20 пациентов. Причинами смерти были: пневмония – 1 (5%), сепсис – 1 (5%), перитонит – 1 (5%), хроническая почечная недостаточность – 1 (5%), рак желудка – 1 (5%), цирроз трансплантата в результате возвратной HCV инфекции – 2 (10%), рецидив гепатоцеллюлярного рака – 4 (20%), билиарные осложнения – 4 (20%), дисфункция печеночного трансплантата – 3 (15%), *noncompliance* – 1 (5%), причина неизвестна – 1 (5%). На 146 операций у 140 пациентов развились следующие осложнения:

1. Острое клеточное отторжение трансплантата – в 39 случаях (31 – раннее, 8 – позднее).
2. Хирургические осложнения:
  - ЖКК – 4 (2,9%);
  - эвентрация – 3 (2,2%);
  - внутрибрюшное кровотечение – 4 (2,9%);
  - пневмоторакс – 1 (0,7%);
  - перфорация острой язвы сигмовидной кишки – 1 (0,7%);
  - панкреонекроз – 1 (0,7%);
  - сосудистые осложнения – 13 (8,9%);
  - билиарные осложнения – 21 (16%).
3. Сосудистые осложнения, n = 13 (8,9%):
  - артериальные, n = 6:
    - ранние (тромбоз печеночной артерии – 2, стеноз печеночной артерии – 1, синдром «обкрадывания» – 1);
    - поздние (невринома печеночной артерии – 1, окклюзия печеночной артерии – 1);
  - венозные, n = 7:
    - ранние (окклюзионный тромбоз воротной вены – 4, пристеночный тромбоз воротной вены – 2);
    - поздние (окклюзионный тромбоз воротной вены – 1).
4. Билиарные осложнения, n = 21 (16%).
 Несостоятельность билиарного анастомоза, n = 13 (9,3%).

Из этих больных 5 были оперированы, 5 выполнено эндоскопическое стентирование, 2 – чрескожное чреспеченочное стентирование, 1 был проведен консервативно.

Стриктура билиарного анастомоза, n = 18 (15,1%).

Из этих больных 9 были оперированы (2 реОТП), 4 выполнено эндоскопическое стентирование, 2 – чрескожное чреспеченочное стентирование, 3 были проведены консервативно.

5. Инфекционные осложнения:

- нагноение раны – 4 (2,9%);
- пневмония – 13 (9,2%);
- грибковые осложнения (инвазивный кандидоз) – 3 (2,2%);
- герпетические осложнения – 14 (10%).

6. Прочие:

- острая почечная недостаточность – 25 (18,4%);
- нарушение мозгового кровообращения – 4 (2,9%);
- психоз – 5 (3,7%);
- плексит – 1 (0,7%);
- острый канальцевый некроз – 1 (0,7%);
- рецидив (генерализация) ГЦР – 7 (23,3%).

Наш опыт ОТП при злокачественных новообразованиях представлен 30 случаями: ГЦР на фоне цирроза HCV-этиологии – 21, ГЦР на фоне цирроза HBV-этиологии – 3, ГЦР – 5, гемангиоэндотелиома – 1. Отмечены следующие результаты ОТП при онкологических заболеваниях: рецидив (генерализация) ГЦР – 7 (23,3%) в сроки от 2 до 9 мес. после ОТП. Из этих пациентов скончалось 4 (13,3%) в сроки от 4 до 34 мес. после ОТП.

Актуаральная выживаемость после ОТП составила: 1 год – 77,1%; 3 года – 68,9%; 5 лет – 57,8%.

На момент написания тезисов из 140 пациентов после ОТП живы 99 (70,7%).

**Заключение.** Раннее острое отторжение трансплантированной печени отмечено в 23,6% случаев, позднее – в 7,1%.

Пациенты, перенесшие ОТП в связи со злокачественным поражением печени, нуждаются в перманентном скрининге развития рецидива или генерализации онкопроцесса с целью своевременного назначения специфической терапии.

Сосудистые осложнения после ОТП развились в 8,9% наблюдений.

Билиарные осложнения отмечены у 16% реципиентов. В части случаев методом выбора могла служить только ретрансплантация печени.

Актуаральная выживаемость после ОТП без учета нозологии и изначального статуса пациентов составляет: 1 год – 77,1%, 3 года – 68,9%, 5 лет – 57,8%.

## ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

*Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Осовских В.В., Польшалов В.Н., Боровик В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Герасимова О.А., Гранов А.М.*

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

## LIVER TRANSPLANTATION EXPERIENCE IN SAINT PETERSBURG

*Granov D.A., Zherebtsov F.K., Osovskikh V.V., Polysalov V.N., Borovik V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Gerasimova O.A., Granov A.M.*

Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg

В 1998–2009 гг. в РНЦРХТ выполнено 66 операций ортотопической трансплантации печени (ОТП) 64 реципиентам, из них 2 родственные. В 2006–2009 гг. проведено 50 ОТП. Госпитальная летальность составила 7,8% (5 больных), интраоперационная – 1, ПНФТ – 1, инфекции – 3. В первые 12 мес. после ОТП умерли 3 человека, в отдаленные сроки – 4 (2 из них в результате несчастных случаев). В сроки от 2 мес. до 12 лет наблюдаются 52 больных.

С 2006 г. работает отборочная комиссия в составе хирургов-гепатологов, гастроэнтеролога, анестезиолога, медсестры-координатора, задачами которой являются отбор больных на трансплантацию, наблюдение в листе ожидания, решение вопроса об исключении из него. В 2006–2009 гг. были обследованы 258 больных, женщин – 149, мужчин – 109, средний возраст –  $38,5 \pm 12,8$  года. Из них жителей Санкт-Петербурга – 150, Ленинградской обл. – 58, РФ – 50. Не все обследованные были отобраны в лист ожидания, у 80 больных не было показаний для включения в лист ожидания. Всего в листе ожидания наблюдались 142 пациента, из них 64 выполнена ОТП, 30 продолжают наблюдение в листе ожидания, умерли 48 (33,8%).

Спектр патологии, потребовавшей ОТП, достаточно широк, преимущество имеют вирусные гепатиты (42%) и аутоиммунные болезни (32%). Доля других заболеваний относительно невелика, тем не менее успешную ОТП перенесли 5 больных с гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени вирусной этиологии.

Донорские органы были получены от доноров с констатированной смертью головного мозга, погибших вследствие ЧМТ, ОНМК, разрыва внутримозговых аневризм. Всего рассматривались 146 потенциальных доноров, не рекомендовали для трансплантации 41 орган (28,1%), основная причи-

на отказа – жировой гепатоз более 60% (37), туберкулез – 1, цирроз – 2, метастаз в печень – 1.

Техника оперативного вмешательства различалась: из 64 ОТП 23 выполнены с резекцией нижней полой вены (НПВ), с сохранением НПВ – 41, из них 26 по методике piggy back, 15 – кавастомия.

Благодаря интраоперационному инвазивному мониторингу деятельности сердечно-сосудистой системы удалось избежать многих осложнений.

В ранние сроки регистрировали билиарные осложнения у 7 больных (10,5%): у 4 – несостоятельность билиарного анастомоза, у 1 – стриктура холедоха в зоне анастомоза, у 1 – деформация холедоха вследствие смещения донорского органа, у 1 – внутрипеченочная биллома. Для коррекции данного вида осложнений использовали дренирование брюшной полости в случае несостоятельности анастомоза, при стриктуре дренировали холедох, выполняли стентирование холедоха, биллуме дренировали.

С кровотечениями в ранние сроки после ОТП встретились у 8 реципиентов (12%), венозные тромбозы выявили у 3 больных (4,5%), артериальных тромбозов не было.

В поздние сроки после выписки из стационара стриктуры холедоха обнаружили у 4 (6%), некроз желчных протоков – у 1. В случае стриктуры выполнялось холангиодренирование и стентирование.

В отдаленные сроки наблюдаются 52 пациента, из них 33 (63,5%) учатся или работают, что отражает хорошую социальную и физическую их реабилитацию. Традиционно применяли трехкомпонентную иммуносупрессию (ингибиторы кальциневрина, преднизолон, азатиоприн). В дальнейшем к редукции иммуносупрессии подходили индивидуально в зависимости от основного заболевания, приведшего к циррозу печени, а также от сроков наблюдения. У 22 больных используется монотерапия ингибиторами кальциневрина (циклоспорин или такроли-

мус). Рецидивы вирусных гепатитов являются актуальной проблемой, поскольку из 13 больных с гепатитом С рецидив отмечен у 12 больных, правда, из 15 больных с гепатитом В рецидив на фоне современного лечения выявляется лишь у 2 больных. Рецидивы аутоиммунных болезней печени выявлены у 15% больных, но они хорошо корригируются усилением иммуносупрессии, добавлением к терапии микофенолатов.

К счастью, рецидивов гепатоцеллюлярного рака не зафиксировано, но эти больные наблюдаются в сроки от 12 мес. до 2,5 года.

РНЦРХТ, являясь федеральным медицинским учреждением, выполняет программу трансплантации печени по разделу 17.3 за счет федерального финансирования, однако дальнейшее наблюдение

за реципиентами, их госпитализация в различные сроки в наш стационар осуществляется за счет средств центра. Пациенты – жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области обеспечиваются иммуносупрессивными препаратами по федеральной программе. Пациенты, проживающие в других регионах, сталкиваются с трудностями в получении препаратов при госпитализации с различными проблемами по месту жительства.

Проблемой остается специфическое дорогостоящее противовирусное лечение вирусных гепатитов после трансплантации.

Мы считаем, что назрела необходимость создания национальной программы «Трансплантология», подобно существующим программам по лечению сахарного диабета и онкологии.

## ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В НИЖНЕМ НОВГОРОДЕ

*Загайнов В.Е., Бельский В.А., Горохов Г.Г., Заречнова Н.В., Васенин С.А.*

ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России»

## LIVER TRANSPLANTATION EXPERIENCE IN NIZHNY NOVGOROD

*Zagaynov V.E., Belsky V.A., Gorokhov G.G., Zarechnova N.V., Vasenin S.A.*

Privolzhsky regional medical center, Nizhny Novgorod

ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр» было организовано в 2004 году. Основное направление деятельности центра – оказание высокотехнологичной медицинской помощи жителям ПФО, в первую очередь по направлениям хирургия и урология. Одной из приоритетных задач хирургической клиники с первых дней основания стало развитие программы трансплантации органов, которая на территории Нижегородской области до этого отсутствовала.

В 2005 году в рамках существовавшего сотрудничества между Нижегородской государственной медицинской академией и Университетом Дуйсбург-Эссен, Германия, был заключен трехсторонний договор о развитии на территории Нижегородской области программы трансплантации органов. Ряд сотрудников ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» прошли обучение на базе хирургической клиники, возглавляемой профессором К. Брельшем, и клиники нефрологии и болезней повышенного давления, возглавляемой профессором Т. Филиппом. В рамках программы врачи принимали активное участие на всех этапах ведения больных, нуждающихся в трансплантации печени и почек. Позже врачи и средний медперсонал прошли стажировку на базе ФНЦТИО им. В.И. Шумакова. Параллельно с обучением создавалась материально-техническая база для подготовки к старту программы трансплантации органов: создано отделение гемодиализа, закуплено необходимое оборудование для операционных, лаборатория оснащена аппаратурой по принципу замкнутого цикла, что позволило проводить весь необходимый спектр исследований от момента внесения пациентов в лист ожидания до мониторинга их в позднем посттрансплантационном периоде. Отделение анестезиологии и интенсивной терапии было насыщено аппаратурой для инвазивного мониторинга, временного протезирования функции печени и почек, проведения широкого спектра эфферентных методов лечения. В 2006 году начато формирование

листа ожидания на трансплантацию почки и печени. 6 марта 2006 года впервые на территории Нижегородской области при непосредственном участии специалистов ФНЦТИО им. В.И. Шумакова выполнена первая трансплантация почки от родственного донора.

К 2008 году достигнуты значительные успехи в хирургическом лечении очаговых и диффузных заболеваний печени. Количество обширных резекций к 2008 году достигло более 50 в год, создан протокол ведения больных, получен большой опыт успешного лечения больных с печеночной недостаточностью, синдромом small for size. К 2008 году выполнено более 100 порто-системных шунтирований при портальной гипертензии различного генеза.

В апреле 2008 года выполнена первая трансплантация печени от родственного донора. Однако в раннем посттрансплантационном периоде у пациентки возник восходящий тромбоз артерии трансплантата, на 19-е сутки послеоперационного периода наступила смерть больной. После этой неудачи был объявлен годичный мораторий на трансплантацию печени. Анализ причин неблагоприятного исхода привел к выводу о необходимости соблюдения следующих условий.

1. Развитие программы органного донорства на территории. В 2008–2009 годах на базе ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» создан Центр органного и тканевого донорства, инициирован приказ о посмертном донорстве МЗ Нижегородской области, определены донорские базы и получены лицензии, заключены договора, согласован порядок работы с судмедэкспертами, проведено согласование с работниками органов следствия и дознания.

2. Дальнейшая подготовка специалистов. В 2008–2009 годах проведено обучение хирургов, анестезиологов-реаниматологов, лаборантов, операционных сестер на базе ФНЦТИО им. В.И. Шумакова.

Следствием проделанной работы явилось проведение 27 мая 2009 года первого успешного мульти-

органного забора и выполнение первой успешной трансплантации печени от посмертного донора.

Донорская активность за 7 месяцев 2009 года была следующей:

- донорских баз: Н.Н. – 8, область – 8; активных в 2009 году баз – 12;
- вызовов – 38; выездов – 60; количество МОЗ – 7;
- донорская активность – 2,8 на миллион населения;
- эффективных доноров – 18,4%;
- количество пересаженных органов – 18;
- коэффициент эффективности доноров – 2,57;
- отклонено в связи с инфекциями – 2 (RW+).

Всего в 2009 году выполнено 6 трансплантаций печени, в одном из случаев выполнена одномоментная трансплантация печени и почки.

#### Характеристики реципиентов

Диагноз	Количество
Цирроз печени, в т. ч. вирусной этиологии	5/1
Синдром Бадда–Киари	1

Пол: муж./жен. – 3/3.

Средний возраст:  $49,5 \pm 1,2$  года.

Давность заболевания: 1–10 лет.

#### Характеристики органов

- Эпизод сердечной недостаточности у донора – нет.
- Жировой гепатоз: не более 10%.
- Холодовая ишемия:  $320 \pm 27$  мин.
- Масса:  $1380 \pm 65$  г.

#### Операции

- Во всех случаях выполнена ортотопическая трансплантация печени по методике piggy back.
- Вено-венозный обход: не применялся.

- Время агепатического периода:  $57 \pm 13$  мин.
- Время тепловой ишемии:  $48 \pm 6$  мин.
- Появление желчи после пуска кровотока: во всех случаях.
- Желчный анастомоз: во всех случаях прямой холедохо-холедохоанастомоз. Дренирование по Холстеду в 1 случае.
- Общее время операции:  $341 \pm 24$  мин.
- Кровопотеря:  $1570 \pm 60$  мл.

Ранний посттрансплантационный период у всех реципиентов характеризовался развитием ишемическо-реперфузионного повреждения трансплантата средней степени тяжести, с подъемом уровня трансаминаз в течение первых суток до уровня 1700–3000 ед./л. В 5 случаях в течение первых 3 суток были проведены сеансы продленной вено-венозной гемодиализации, что привело к быстрой нормализации показателей цитолиза в среднем к 7-м суткам.

Умерли 2 больных (10-е и 2-е сутки). Причиной смерти послужили развитие тотального панкреонекроза у первой пациентки и ТЭЛА, сопровождавшаяся массивным легочным кровотечением, у второй. В обоих случаях показатели функции трансплантата были удовлетворительными.

В одном случае развился отграниченный желчный затек после удаления дренажа холедоха на 16-е сутки, купированный консервативно.

Увеличение объемов трансплантации в 2009 году привело к созданию отделения трансплантации органов. Первые результаты наблюдения за пациентами, перенесшими трансплантацию органа в ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», позволяют судить об их полной медицинской и социальной реабилитации. Необходимо дальнейшее развитие программы за счет усиления донорской активности, в том числе и за счет родственного донорства.

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Чжао А.В.*

Московский городской центр трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва  
Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ, Москва

## LIVER TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY

*Khubutia M.Sh., Andreytseva O.I., Syutkin V.E., Saliyenko A.A., Chzhao A.V.*

Moscow Liver Transplantation Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow  
Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State Medical University of Dentistry, Moscow

Вирусные циррозы в последнее время занимают значимый объем в листах ожидания (ЛО) трансплантации печени в мировых центрах трансплантации. В ЛО трансплантации печени в настоящее время состоит 113 пациентов, из них 43 (38%) – с циррозами печени (ЦП) вирусной этиологии и 3 (2,7%) – с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне ВЦ.

**Цель работы.** Подавление (или снижение  $<10 \cdot 3$  МЕ/мл) репликации вируса гепатита до ОТП. Предупреждение инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В в интра- и послеоперационном периодах. Снижение вирусной нагрузки гепатита С до трансплантации. Предупреждение развития острого гепатита С в трансплантате, предупреждение развития в трансплантированной печени фиброза, ведущего к потере трансплантата.

**Материалы и методы.** Для предупреждения инфицирования печеночного трансплантата после ОТП по поводу цирроза печени HBV- или HBV+HDV-этиологии применяется профилактика специфическим иммуноглобулином (НВІg) в сочетании с аналогами нуклеозидов. Схема иммунопрофилактики общепринята и направлена на элиминацию HBsAg и поддержание уровня HBs-Ab в крови реципиента не менее 100 МЕ/л. Длительность лечения составляет не менее 12 мес., общая доза введенного препарата равна 75 000 МЕ. Введение НВІg начинается во время агепатического периода операции. До трансплантации печени проводится предоперационная терапия аналогами нуклеозидов с целью прекращения репликации ДНК HBV. С 2010 года мы начали работать по новой схеме с внутримышечным введением НВІg.

Из 52 пациентов, оперированных по поводу ЦП HCV-этиологии + ГЦР, 16 пациентов (30,7%) получали противовирусную терапию (ПВТ) до ОТП. У 3 пациентов (5,7%) на момент ОТП не было репликации HCV. В настоящее время живы 34 пациента (65,4%). Умерли 18 пациентов (34,6%), только у 2 пациентов (3,8%) причиной смерти стал рецидив HCV-инфекции. После ОТП нами проводится полнодозная ПВТ: пегасис 180 мкг/нед. + рибавирин 600–1200 мг/сут – 13 пациентам (38,3%), из них 11 (84,6%) пациентов с 1-м генотипом вируса и 2 пациента (15,3%) с другими генотипами. Из 14 пациентов без ПВТ у 3 имеются тромбоцитопения, у 2 – генерализация ГЦР, и 11 пациентов готовятся к проведению ПВТ.

**Результаты.** За период с 2000-го по 2010 год в Московском городском центре трансплантации печени выполнено 146 ОТП (из них 6 реОТП). 74 ОТП (50,7%) выполнены по поводу ЦП вирусной этиологии: 17 пациентов (23%) оперированы по поводу ЦП HBV+HDV, 3 (4,3%) – по поводу ЦП HBV+ГЦР, 30 (41,8%) – по поводу ЦП HCV, 21 – по поводу HCV+ГЦР, 2 (2,7%) – по поводу ЦП HCV+HBV+HDV. В настоящее время живы 50 пациентов (67,6%): ранний п/о период ( $< 3$  мес.) – 6 (8,1%); отдаленный п/о период (3–76 мес.) – 44 (59,45%). Ретрансплантация – 5 (6,8%), только в 1 случае (1,3%) – в связи с прогрессированием HCV-инфекции. Умерли 24 пациента (32,4%), в т. ч. 4 (5,4%) – после ре ОТП. Прогрессирующая HCV-инфекция также стала причиной смерти 2 пациентов (2,7%). Актуариальная выживаемость у пациентов с ЦП вирусной этиологии составила: 1 год – 79,4%; 3 года – 62,4%; 5-летняя выживаемость

мость еще не анализировалась ввиду сроков начала исследования.

Из 22 пациентов, оперированных по поводу цирроза HBV- или HBV+HDV(НСV)-этиологии, 14 человек (63,6%) до ОТП получали терапию аналогами нуклеозидов, 3 пациента (13,6%) умерли в отдаленные сроки после ОТП по причинам, не связанным с рецидивом HBV-инфекции. 15 человек (1-я группа) получили полный курс терапии HBV в сочетании с аналогами нуклеозидов (ламивудин или энтекавир). У 3 из 15 пациентов был использован отечественный HBV (Антиген), у 12 больных – Неогепатект (Германия). Три пациента (2-я группа) получили неполный курс HBV от 4000 до 8000 МЕ в сочетании с ламивудином. Три пациента (3-я группа) – с очагами ГЦР на фоне ЦП – HBV не получали. Им проводилась монотерапия препаратом Зеффикс. У всех больных первой группы отмечено быстрое исчезновение HBsAg, отсутствие репликации ДНК HBV и РНК HDV в крови (наибольший срок наблюдения – 76 месяцев после ОТП). Три пациента в 1-й группе умерли от причин, не связанных с возвратом HBV-инфекции. У одного больного в 1-й группе через 1,5 года после завершеного годового курса иммунопрофилактики HBV стал определяться HBsAg. У двух пациентов из 2-й группы произошла элиминация HBsAg. У двух пациентов

в 3-й группе произошла элиминация HBsAg, у одного из которых через 1,5 года после ОТП отмечается возврат HBsAg.

Из 11 пациентов, получающих ПВТ с 1-м генотипом HCV, у 4 (36,3%) не получен ответ на терапию; у 1 пациента (9%) получен быстрый вирусологический ответ (БВО), у 8 (72,7%) – ранний вирусологический ответ (РВО) и у 2 (18,1%) – стойкий вирусологический ответ (СВО). Четыре пациента (36,3%) продолжают получать ПВТ. У 2 пациентов HCV других генотипов достигнут БВО и РВО, у одного пациента достигнут СВО, и у одного пациента через 1,5 года после курса ПВТ отмечен возврат репликации, сейчас он получает повторный курс ПВТ, у него достигнут РВО.

**Выводы.** Проведение комбинированной профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В позволило избежать возврата HBV-инфекции у 89,9% реципиентов. Раннее начало комбинированной ПВТ у HCV-позитивных реципиентов позволило добиться раннего вирусологического ответа у 63,6% пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С и у 100% пациентов с не 1-м генотипом вируса гепатита С. Анализ данных о СВО будет проведен по мере завершения ПВТ у HCV-позитивных реципиентов.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ДОНОРСКОГО ЭТАПА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Минина М.Г., Гуляев В.А., Ахметшин Р.Б., Губарев К.К., Куковьякин Д.В., Раднаев Ч.Д., Дабасамбуева Б.В.*

Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы

## ORGANIZATION OF DONATION IN LIVER TRANSPLANTATION

*Minina M.G., Gulyaev V.A., Akhmetshin R.B., Gubarev K.K., Kukovyakin D.V., Radnaev Ch.D., Dabasambueva B.V.*

Moscow coordination center of organ donation, Moscow

**Цель исследования.** Проанализировать клинические показатели доноров с констатированной смертью мозга, у которых в период с 2004-го по 2009 год включительно были выполнены изъятия печени для трансплантации.

**Материал и методы исследования.** Выполнен анализ клинических и лабораторных показателей 189 доноров, у которых была выполнена эксплантация печени в целях трансплантации. Среди них было 139 мужчин (74%) и 50 женщин (26%). У всех доноров была констатирована смерть мозга в соответствии с установленным протоколом. Каждый донор был обследован на предмет выявления в крови таких парентеральных инфекций, как ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, цитомегаловирусная инфекция. Операции мультиорганного изъятия выполнялись в условиях экстренных операционных тех медицинских учреждений города Москвы, где была констатирована смерть мозга донора. В 187 случаях была выполнена стандартная операция мультиорганного изъятия, в 2 случаях – изолированное изъятие печени вследствие наличия патологических изменений сердца и почек, развившихся у доноров на фоне гипертонической болезни тяжелой степени. Клинические и лабораторные показатели всех доноров были сопоставлены со стандартными критериями для селекции донорской печени для трансплантации (UNOS, ELITA 2009) и расширенными критериями для отбора донорской печени (UNOS, ELITA 2009).

**Результаты исследования.** Исследование количественной динамики диагностики смерти мозга у доноров и количества полученных трансплантатов печени показало стойкий прогрессивный рост, начиная с 2004 г., и прямую зависимость между уве-

личением количества доноров со смертью мозга и числом изъятых трансплантатов печени (рис.).

Представляет интерес динамика изменения возрастного состава доноров на протяжении всего периода исследования. Доноры печени в возрасте до 45 лет в разные годы составляли от 85,7% в 2004 г. до 55% в 2009 г. от общего числа всех доноров печени. Очевидно, что по мере накопления клинического опыта у донорской службы и центров трансплантации увеличивалось число доноров печени, находящихся в возрастных границах 45–55 лет и старше 55 лет. Исследование причины смерти доноров наглядно демонстрирует преобладание церебро-васкулярной болезни над черепно-мозговой травмой (57 vs 42%). У 136 доноров показатели уровня цитолитических ферментов в крови находились в пределах нормы. Остальные доноры по уровню изменений цитолитических ферментов и о. билирубина распределены следующим образом: у 30 доноров уровень цитолитических ферментов в 3 раза превышал

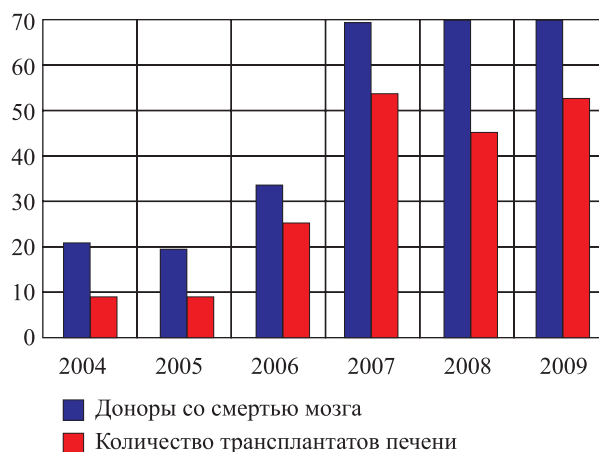


Рис. Динамика диагностики смерти мозга у доноров



норму (15,9%), у 18 доноров уровень о. билирубина в 1,5 раза превышал нормальные показатели (9,5%), у 5 доноров наблюдалось сочетание вышеуказанных изменений (2,6%).

Известно, что наряду с комплексным анализом всех клинических и лабораторных показателей особое внимание трансплантологи уделяют уровню натрия крови у доноров. Наше исследование показывает, что только у 15% (28 доноров) уровень натрия не превышал 145 ммоль/л. У 95 доноров (50%) уровень натрия находился в пределах 145–165 ммоль/л и у 66 (35%) данный показатель превышал 165 ммоль/л.

Обоснованный интерес представляют данные морфологического исследования трансплантатов печени. В нашем исследовании морфологическая диагностика носила ретроспективный характер. У 62 доноров (33%) были обнаружены морфологические признаки жировой дистрофии, у 30 доноров (16%) были выявлены ишемические повреждения легкой степени, и у 97 доноров (51%) наблюдались явления фиброза различной степени.

Оценив все клинические и лабораторные показатели доноров печени, мы пришли к выводу, что 69 доноров (36,5%) могут быть отнесены к донорам печени со стандартными критериями селекции трансплантата, в то время как остальные 120 доноров имели показатели, соответствующие расширенным критериям селекции донорской печени для трансплантации.

**Заключение.** Использование доноров с расширенными критериями в качестве источника получения печени для трансплантации позволяет уменьшить «дефицит органов» в достаточно короткие сроки. Отдельно взятые возраст донора, повышенные уровни ферментов цитолиза и общего билирубина, гипернатриемия, высокие дозы вазопрессоров и (или) их комбинация не рассматриваются нами как абсолютные противопоказания к использованию печени в целях трансплантации. В то же время жировую дистрофию печени более 30% в сочетании с высоким показателем MELD у реципиента мы рассматриваем как серьезный фактор неблагоприятного исхода трансплантации печени.

## МОРФОЛОГИЯ КАДАВЕРНОЙ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ

Шкалова Л.В.<sup>3</sup>, Минина М.Г.<sup>2</sup>, Можейко Н.П.<sup>1</sup>, Куренкова Л.Г.<sup>1</sup>, Ильинский И.М.<sup>1</sup>,  
Погребниченко И.В.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1</sup>, Готье С.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Московский координационный центр органного донорства

<sup>3</sup> ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», Нижний Новгород

## MORPHOLOGY OF DECEASED DONOR LIVER

Shkalova L.V.<sup>3</sup>, Minina M.G.<sup>2</sup>, Mozheyko N.P.<sup>1</sup>, Kurenkova L.G.<sup>1</sup>, Ilyinsky I.M.<sup>1</sup>,  
Pogrebniuchenko I.V.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1</sup>, Tsiroulnikova O.M.<sup>1</sup>, Gautier S.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow coordination center of organ donation, Moscow

<sup>3</sup> Privolzhsky regional medical center, Nizhny Novgorod

В настоящее время наблюдается тенденция к росту использования для трансплантации печени органов от кадаверных доноров с расширенными критериями. Это увеличивает риск дисфункции трансплантированной печени (отсроченная функция или первично не функционирующий трансплантат). Поэтому все большую актуальность приобретает выполнение нулевых биопсий кадаверной донорской печени.

**Цель исследования:** изучить патологию кадаверной донорской печени, используемой для клинической аллотрансплантации пациентам в терминальной стадии хронической печеночной недостаточности.

**Материал и методы исследования.** Проведено исследование 42 нулевых биоптатов печени кадаверных доноров со смертью головного мозга. Использовали гистологические методы окраски гематоксилином и эозином, по Массону, PAS-реакцию, а также иммунопероксидазный метод с моноклональными антителами для выявления: НВAg, НСAg, макрофагов и клеток Купфера. Гистологическую активность гепатита определяли по индексу R.G. Knodell (1981) в модификация К. Ishak (1995), степень фиброза – по METAVIR (1996).

**Результаты исследования.** Гистологическое исследование биоптатов показало, что относительная норма в печени кадаверных доноров со смертью головного мозга имеет место в относительно небольшом количестве наблюдений, только в 19% биоптатов (табл.). Незначительные патологические изменения были выявлены и в биоптатах с относительной нормой: очаговая незначительная

дистрофия, внутриклеточный холестаз в небольших группах гепатоцитов, умеренное очаговое расширение пространств Диссе.

Основной патологией были ишемические повреждения (n = 30, 71,4%) различной степени тяжести (легкая – 10, умеренная – 16 и тяжелая – 4). В одном наблюдении был субтотальный некроз паренхимы печени. Как известно, степень ишемического повреждения в нулевых биоптатах зависит от многих факторов: возраста и причины смерти донора, длительности и особенностей агонального периода, качества реанимационных мероприятий (гипотермии, дозировки катехоламинов, коррекции электролитных нарушений и др.), длительности первичной тепловой ишемии и скорости отмывки

Таблица

**Патогистологические изменения в нулевых биоптатах кадаверной донорской печени (n = 42)**

Патогистологические изменения	Количество наблюдений
«Норма»	8 (19,0%)
Ишемические повреждения без стеатоза	15 (35,7%)
Ишемические повреждения со стеатозом	15 (35,7%)
Субтотальный некроз	1 (2,4%)
Склероз портальных треугольников (F = 1)	1 (2,4%)
Хронический персистирующий гепатит	2 (4,8%)
<i>Всего</i>	42 (100%)

охлажденным консервирующим раствором донорской печени.

В половине наблюдений ишемические повреждения сочетались с жировым гепатозом, который был также различной степени тяжести: легкая степень (до 30%) – 8, средняя степень (более 30 и до 50%) – 5, тяжелая степень (более 50%) – 2 биоптата. Жировая дистрофия гепатоцитов является отражением токсического повреждения печени. Неизвестно, но можно предположить, что в большинстве наблюдений жировой гепатоз печени кадаверных доноров был связан с алкогольной интоксикацией.

В двух биоптатах была гистологическая картина хронического персистирующего гепатита. При

иммуногистохимическом исследовании этих биоптатов антигены HBV и HCV обнаружены не были. Однако в печеночных дольках была выявлена очаговая активация клеток Купфера, а в портальных треугольниках, которые были умеренно склерозированы и с лимфоидноклеточной инфильтрацией, отмечено скопление макрофагов.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что в нулевых биоптатах печени кадаверных доноров с мозговой смертью основным видом патологии является ишемическое повреждение, которое в половине наблюдений сочетается с различными степенями жировой дистрофии гепатоцитов. Поэтому биопсии кадаверной донорской печени целесообразно выполнять по протоколу.

## МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИВЫХ ДОНОРОВ СЕГМЕНТА ПЕЧЕНИ

*Ильинский И.М.<sup>1</sup>, Шкалова Л.В.<sup>3</sup>, Минина М.Г.<sup>2</sup>, Можейко Н.П.<sup>1</sup>, Куренкова Л.Г.<sup>1</sup>, Аммосов А.А.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1</sup>, Готье С.В.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> Московский координационный центр органного донорства

<sup>3</sup> ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», Нижний Новгород

## LIVER MORPHOLOGY IN POTENTIAL LIVING DONORS

*Ilyinsky I.M.<sup>1</sup>, Shkalova L.V.<sup>3</sup>, Minina M.G.<sup>2</sup>, Mozheyko N.P.<sup>1</sup>, Kurenkova L.G.<sup>1</sup>, Ammosov A.A.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1</sup>, Tsiroulnikova O.M.<sup>1</sup>, Gautier S.V.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> Moscow coordination center of organ donation, Moscow

<sup>3</sup> Privolzhsky regional medical center, Nizhny Novgorod

**Цель исследования:** изучить морфологию печени потенциальных живых родственных доноров, которые согласны на донацию фрагмента печени для трансплантации детям в терминальной стадии хронической печеночной недостаточности.

**Материал и методы исследования.** Проведено исследование 45 биоптатов печени 38 практически здоровых людей (23 мужчины, 15 женщин, возраст 18–56 лет) – потенциальных доноров фрагмента печени. В части наблюдений, при обнаружении патологии печени в первом биоптате, потребовалось повторение биопсий (табл. 1). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, PAS-реакции. Иммуногистохимическим методом с моноклональными антителами определяли наличие: НВAg, НСАg, макрофагов и клеток Купфера. Гистологическую активность гепатита определяли по индексу R.G. Knodell (1981) в модификация К. Ishak (1995), степень фиброза – по METAVIR (1996).

Таблица 1

### Кратность биопсий печени

Количество биопсий	Количество пациентов
1 биопсия	34
2 биопсии	2
3 биопсии	1
4 биопсии	1
<i>Всего</i>	38

**Результаты исследования.** Более чем в половине наблюдений (62,2%) в биоптатах печени живых потенциальных доноров была обнаружена неспецифическая патология (табл. 2), которая имела очаговый характер, в виде нарушения балочного строения долек печени, различных видов и степеней белковой дистрофии. В некоторых наблюдениях имело место расширение и полнокровие синусоидов и/или внутриклеточный холестаз. Нередко в биоптатах была слабая степень инфильтрации лимфоцитами портальных треугольников. Эти патологические изменения в биоптатах печени живых потенциальных доноров нельзя было классифицировать как какую-то нозологическую единицу, поэтому они и были отнесены к неспецифической патологии печени. Тем не менее возникает вопрос

Таблица 2

### Патогистологические изменения в пункционных биоптатах печени живых потенциальных доноров

Патогистологические изменения	Количество наблюдений
Неспецифические изменения – «норма»	28 (62,2%)
Жировая дистрофия	11 (24,4%)
Токсическая дистрофия	1 (2,2%)
Хронический гепатит	5 (11,1%)
<i>Всего</i>	45 (100%)

о происхождении этой неспецифической патологии. Можно лишь предположить, что она связана с неблагоприятными экологическими факторами (например, продуктами питания и водой плохого качества) и/или неблагоприятными социально-экономическими факторами (вредные производства, нерациональный образ жизни и т. д.).

Кроме того, в биоптатах печени живых потенциальных доноров часто наблюдали наличие отдельных или небольших групп гепатоцитов с песочными ядрами. Как известно, такие клетки принято относить к одному из морфологических проявлений вирусного гепатита типа В. Однако наши исследования показали, что гепатоциты с песочными ядрами бывают и у практически здоровых людей, и при самых различных заболеваниях печени.

Различные степени жировой дистрофии гепатоцитов (от 1 до 10%) были почти в четверти биоптатов печени живых потенциальных доноров. Жировой гепатоз является наиболее характерным признаком алкогольного гепатита, но доноры с жировой дистрофией печени отрицали злоупотребление алкоголем.

В одном наблюдении имело место выраженная токсическая дистрофия печени у молодой, практически здоровой женщины. Тщательный анамнез позволил выяснить, что незадолго до биопсии печени она принимала биологически активные добавки для похудения.

Хронический слабоактивный гепатит с мостовидными некрозами, дистрофией эпителия желчных протоков и воспалительной лимфоидной инфильтрацией фиброзно измененных портальных треугольников был диагностирован при исследовании пяти биоптатов. Эти данные свидетельствуют о том, что инфекция вирусных гепатитов может быть перенесена реципиенту через фрагмент печени живого родственного донора.

**Заключение.** Результаты исследования показали наличие разнообразных видов патологии в печени практически здоровых людей – потенциальных доноров фрагмента печени. Поэтому биопсия печени должна быть включена в протокол обследования и подготовки живых родственных доноров фрагментов печени. Вопрос о возможности проведения операции должен решаться с учетом морфологических данных исследования биоптатов печени.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ПЕЧЕНИ

*Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Диатроптов М.Е., Кунцевич Н.В., Макарова Л.В., Пищулина М.Э., Гичкун О.Е., Аммосов А.А., Цирульникова О.М., Готье С.В.*

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

## CLINICAL VALUE AND PERSPECTIVES OF MEASUREMENT OF BIOMARKERS PLASMA LEVELS IN LIVER TRANSPLANTATION

*Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Diatroptov M.E., Kuncsevich N.V., Makarova L.V., Pishchulina M.E., Gichkun O.E., Ammosov A.A., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.*

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

Родственная трансплантация фрагмента печени является эффективным способом лечения детей с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей. В настоящее время накоплен значительный опыт подобных операций. Дальнейшее развитие этого направления трансплантологии ставит задачу прогнозирования и наблюдения за течением послеоперационного периода с использованием, по возможности, неинвазивных и информативных методов. К числу таких тестов относят неоптерин – маркер активации макрофагов, который активно используется в трансплантологии для прогнозирования и мониторинга острого и хронического отторжения, а также инфекционных осложнений после трансплантации сердца и почек. CD30 – поверхностный трансмембранный гликопротеин, относящийся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF-R), уровень растворимой формы которого в плазме крови отражает активацию Th-клеток и используется при мониторинге отторжения почки. Существенную роль в патогенезе многих заболеваний и осложнений, в том числе у реципиентов трансплантированных органов, играет развитие оксидативного стресса. В поддержании оксидативного равновесия принимает участие церулоплазмин, который может проявлять как про-, так и антиоксидантную активность. Церулоплазмин – медьсодержащий острофазный белок плазмы крови, синтезируется преимущественно гепатоцитами и эпителиоцитами легких и играет важную роль не только в обмене железа и меди, но также в поддержании оксидативного равновесия. Клиническое

значение указанных биологических маркеров при пересадке печени изучено недостаточно.

**Цель работы.** Охарактеризовать уровни биомаркеров в плазме крови до и после родственной трансплантации фрагмента печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей и оценить возможность их использования для прогнозирования и наблюдения за течением послеоперационного периода.

**Пациенты и методы.** Обследовано 38 реципиентов фрагмента печени в возрасте от 6 до 28 месяцев ( $17 \pm 11$ ) с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей, в том числе с атрезией желчевыводящих путей – 23, болезнью Байлера – 7, синдромом Эль-Аладжиля – 3 и синдромом Кароли – 5 детей. Обследованы также 20 доноров фрагмента печени в возрасте от 18 до 56 лет ( $37 \pm 19$ ).

Концентрацию неоптерина и sCD30 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Neopterin ELISA фирмы IBL, Германия, и Human sCD30 ELISA фирмы Bender MedSystems, Австрия. Уровень церулоплазмина измеряли методом иммунотурбидиметрии с применением набора реактивов (Aptec diagnostics nv, Бельгия).

**Результаты исследования.** Средние уровни неоптерина ( $17,3 \pm 6,0$  нмоль/л) и sCD30 ( $78,3 \pm 26,3$  нг/мл) в плазме крови детей с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей были значительно выше, чем у доноров ( $5,5 \pm 1,4$  нмоль/л,  $p < 0,01$  и  $31,1 \pm 11,7$  нг/мл,  $p < 0,01$  соответственно), и выше возрастных референтных значений.

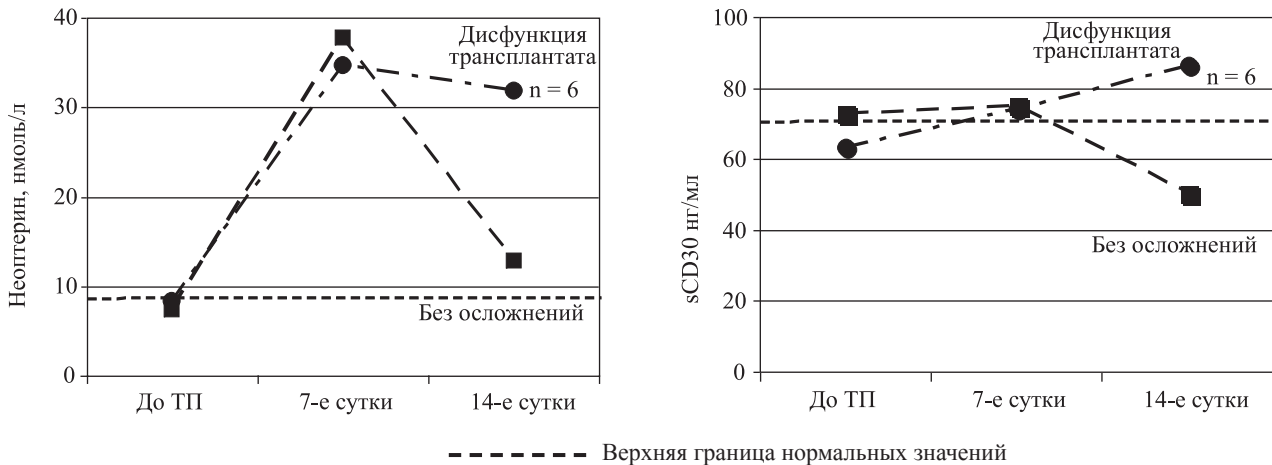


Рис. Различный характер динамики неоптерина и sCD 30 у реципиентов при дисфункции трансплантата и без осложнений

К 5–7-м суткам после трансплантации печени (ТП) содержание неоптерина и sCD30 повышалось ( $37,9 \pm 16,7$  нмоль/л и  $75,1 \pm 28,2$  нг/мл соответственно). Спустя 2 недели после трансплантации уровни неоптерина и sCD30 снизились в сравнении со значениями в 5–7-е сутки после ТП:  $11,7 \pm 6,5$  нмоль/л,  $p < 0,01$  и  $38,5 \pm 19,3$  нг/мл,  $p < 0,01$ .

Динамика уровней неоптерина и sCD30 различалась у реципиентов с осложнениями и без таковых. У реципиентов без осложнений уровень неоптерина и sCD30 к 14-м суткам снижался. У реципиентов с дисфункцией трансплантата, развившейся на 26–32-е сутки после операции (6 пациентов), снижения уровня неоптерина и sCD30 не происходило (рис.).

Уровни неоптерина и sCD30 до операции не различались у пациентов с развившейся дисфункцией трансплантата и у реципиентов без осложнений. В послеоперационном периоде уровень sCD30, как и уровень неоптерина, отличался у реципиентов с дисфункцией трансплантата и у реципиентов без осложнений уже на 21-й день, т. е. за несколько дней до клинических (биохимических) проявлений дисфункции трансплантата.

Уровень церулоплазмينا до трансплантации печени у реципиентов был достоверно ниже, чем у доноров:  $0,08 \pm 0,11$  и  $0,20 \pm 0,17$  г/л ( $p < 0,01$ ), и ниже возрастных референтных значений. После ТП у доноров на 7-е сутки после операции среднее содержание церулоплазмينا повысилось до  $0,34 \pm 0,38$  г/л и к 14-м суткам возвратилось к исходным значениям. Изменения уровня церулоплазмينا у доноров после трансплантации отражают наличие острофазного ответа на оперативное вмешательство.

Динамика уровня церулоплазмينا различалась у реципиентов с осложнениями и без таковых. У реципиентов без осложнений пониженный до операции средний уровень церулоплазмينا постепенно повышался, в то время как у реципиентов с дисфункцией трансплантата оставался значительно сниженным.

**Заключение.** У детей с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей повышено содержание неоптерина, sCD30 – лабораторных маркеров, отражающих активацию различных звеньев клеточного иммунитета, а также имеет место нарушение оксидативного равновесия, которое проявляется снижением уровня церулоплазмينا – естественного оксидативного регулятора.

После родственной трансплантации фрагмента печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей при неосложненном течении посттрансплантационного периода происходит постепенная нормализация уровней маркеров активации клеточного иммунитета и церулоплазмينا.

Развитие дисфункции трансплантата связано с повышенным содержанием неоптерина и sCD30 и сниженным уровнем церулоплазмينا. Отличия в уровнях неоптерина, sCD30 и церулоплазмينا выявляются на 5–7 суток ранее клинических (биохимических) признаков дисфункции трансплантата.

Целесообразно дальнейшее изучение биомаркеров как потенциальных прогностических и диагностических тестов при трансплантации фрагмента печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей.

## БИОИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПОВРЕЖДЕННОЙ ПЕЧЕНИ ПЕРЕД ЕЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ

*Шагидулин М.Ю.<sup>1, 2</sup>, Онищенко Н.А.<sup>1, 2</sup>, Люндуп А.В.<sup>1</sup>, Крашенинников М.Е.<sup>1</sup>, Деев Р.В.<sup>3</sup>, Ливак Д.Н., Ильинский И.М.<sup>1, 2</sup>, Можейко Н.П.<sup>1</sup>, Севастьянов В.И.<sup>1</sup>, Немец Е.А.<sup>1</sup>, Шмерко Н.П.<sup>1</sup>, Андриянова А.А.<sup>1</sup>, Готье С.В.<sup>1, 2</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, Москва

<sup>3</sup> РосНИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

## BIOARTIFICIAL LIVER AS A SUPPORT FOR DAMAGED LIVER BEFORE TRANSPLANTATION

*Shagidulin M.Y.<sup>1, 2</sup>, Onishchenko N.A.<sup>1, 2</sup>, Lundup A.V.<sup>1</sup>, Krashennnikov M.E.<sup>1</sup>, Deev R.V.<sup>3</sup>, Livak D.N., Ilyinsky I.M.<sup>1, 2</sup>, Mozheyko N.P.<sup>1</sup>, Sevastianov V.I.<sup>1</sup>, Nemets E.A.<sup>1</sup>, Shmerko N.P.<sup>1</sup>, Andriyanova A.A.<sup>1</sup>, Gautier S.V.<sup>1, 2</sup>*

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

<sup>2</sup> Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

<sup>3</sup> R.R. Vreden Russian Scientific Institute of Traumatology and Orthopedy, Saint Petersburg

**Введение.** Возможность инволюции дистрофических и склеротических процессов в печени при заболеваниях является актуальной проблемой гепатологии. Клеточная терапия – новое перспективное направление лечения различных острых и хронических заболеваний, и поэтому продолжается активный поиск технологий для создания биосистем поддержки поврежденной печени. В настоящей работе изучена возможность применения биосовместимого матрикса *ЭластоПОБ®-3D*, для посадки и длительного выживания клеток печени, а также изучена целесообразность имплантации прекультивированных аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) с целью индукции восстановительной регенерации паренхиматозных и непаренхиматозных клеток поврежденной печени и коррекции острой и хронической печеночной недостаточности.

**Материалы и методы.** Эксперименты были выполнены на взрослых крысах-самцах породы Wistar весом 150–250 г и беспородных собаках весом 25–30 кг. Для посадки клеток использовали биополимер *ЭластоПОБ®*. Матрикс *ЭластоПОБ®-3D* разре-

шен для клинического применения. Среднее время биорезорбции в организме от 6 месяцев до 1 года – в зависимости от места имплантации, формы и размеров изделия. Проверку степени жизнеспособности клеток (по уровню митохондриального дыхания) на матриксах проводили с использованием клеточной линии Hep G<sub>2</sub> методом Mosmann and Monks (МТТ). Прикрепление клеток на матрикс *ЭластоПОБ®-3D* исследовали методом иммерсионной микроскопии. Моделирование печеночной недостаточности у собак осуществляли путем резекции 45–50% ткани печени. Выделение аутологичных клеток печени (КП) из резецированной доли печени проводили по стандартной методике с использованием 0,12% раствора коллагеназы. Осуществляли иммобилизацию (посадку) суспензии изолированных аутологичных КП (гепатоциты и непаренхиматозные клетки) на матрикс *ЭластоПОБ®-3D* в концентрации  $1 \times 10^6$ – $2,5 \times 10^6$  клеток/см<sup>3</sup>. Трансплантацию матриксов с аутологичными КП осуществляли животным на 3-и сутки после резекции печени. Выживаемость КП на матриксе изучали спустя 90 дней после трансплантации. Морфологию КП, культивируе-



мых на матриксе, исследовали общепринятыми методами световой микроскопии; жизнеспособность оценивали окрашиванием трипановым синим. Показатели функции печени контролировали по крови с помощью биохимического анализатора «Hitachi-912» и наборов «Roche». Контролировали биохимические показатели крови животных на протяжении всего эксперимента. Динамику прорастания сосудов в матрикс исследовали на 3, 5, 7, 10, 12-е сутки после имплантации животному.

Моделирование хронической печеночной недостаточности в 3 группах крыс осуществляли путем хронической затравки  $CCl_4$ .  $CCl_4$  вводили подкожно в течение 6 недель (дважды в неделю) в дозе 0,3 мл/100 г веса животного в виде 60% раствора  $CCl_4$  на персиковом масле. На 3-и сутки после последнего введения  $CCl_4$  в I группе животных однократно внутривенно применяли суспензию прекультивированных аллогенных МСК КМ в дозе  $5 \times 10^6$  клеток на животное в 1 мл физиологического раствора. Во II группе суспензия прекультивированных аллогенных МСК КМ вводилась дважды: на 3-и сутки в дозе  $2,5 \times 10^6$  клеток и на 10-е сутки после последнего введения  $CCl_4$  в той же дозе на физиологическом растворе. III группа получала только 1 мл физиологического раствора и служила контролем. Забор клеток костного мозга для корректирующей терапии токсического гепатита производили из бедренной и большеберцовой костей аллогенных крыс по стандартной методике. Культивирование МСК проводилось в среде DMEM с 10% FBS и добавлением гентамицина, фактора роста фибробластов, инсулина, дексаметазона.

В течение 6 недель после введения клеток контролировали клиническое состояние животных путем оценки биохимических показателей крови и морфологического состояния печени животных. Биохимические показатели были изучены на анализаторе Reflotron®Plus (Швейцария). Морфологическое исследование включало стандартное гистологическое исследование срезов окрашенных гематоксилином и эозином, а также применение гистохимической окраски по Ван Гизону на соединительную ткань и проведение морфометрии. Достоверность различий с контролем оценивали с помощью критерия t-Стьюдента.

**Результаты.** Острая печеночная недостаточность у собак по лабораторным показателям характеризовалась повышением ферментов цитолиза в 6–8 раз, повышением лактата в 2–2,5 раза, снижением синтетической функции печени (по общему белку). Спустя 5 суток после трансплантации матрикса, заселенного КП, практически все биохимические показатели вернулись к норме (ALT, AST, ALP, билирубин, общий белок) и стабильно сохранялись на протяжении всего эксперимента. В контроле

восстановление этих показателей происходило на 18-е сутки. Спустя 90 дней после трансплантации животному матрикса с аутологичными КП выявлены жизнеспособные гепатоциты.

У крыс на ранних сроках после завершения затравки (3–5-е сутки) функция печени была резко нарушена, что характеризовалось резким повышением билирубина и ферментов цитолиза. После проведения клеточной терапии и при динамическом исследовании функции печени было установлено, что однократное и особенно двукратное введение МСК КМ приводило к постепенному более выраженному снижению билирубина и показателей цитолиза, причем снижение этих показателей функции печени наступало на более ранних сроках (14–21-е сутки) и было достоверным. Морфологические исследования дистрофических изменений в гепатоцитах показали, что в контроле на ранних сроках увеличивается количество гепатоцитов с признаками жировой дистрофии, двуядерных гепатоцитов и гепатоцитов с внутриядерными липидными включениями, которые в процессе динамического наблюдения постепенно снижались. Дистрофические изменения гепатоцитов после однократного применения МСК на ранних сроках были повышены, но в меньшей степени, чем в контроле, и в динамике наблюдения продолжали постепенно уменьшаться. Однако при двукратном применении МСК дистрофические изменения гепатоцитов на ранних сроках были более выражены, чем в контроле. При динамическом исследовании содержания соединительной ткани в печени было обнаружено, что на раннем сроке после применения МСК (на 14-е сутки после завершения затравки  $CCl_4$ ), количество соединительной ткани в печени становилось выше, чем в контроле ( $CCl_4$  без МСК), после однократного и особенно после двукратного применения МСК, однако в дальнейшем, к 28-м суткам, в контроле количество соединительной ткани в печени постепенно увеличивалось, а после однократного и особенно двукратного введения МСК скорость резорбции соединительной ткани печени резко возрастала, и количество соединительной ткани начинало снижаться. При подсчете количества ложных долек в печени оказалось, что после однократного применения МСК на ранних сроках наблюдения достоверно увеличивается количество ложных долек по сравнению с контролем, однако в дальнейшем в контроле количество ложных долек начинало достоверно увеличиваться, а в группе с введением МСК постепенно уменьшалось.

**Заключение.** Результаты предварительных исследований показали возможность функциональной поддержки поврежденного органа путем снижения явлений печеночной недостаточности методом интракорпоральной поддержки 3-мерным транспланта-

том с аутологичными клетками печени (типа «вспомогательная печень»).

Введение МСК способствует более ускоренной нормализации уровней билирубина и показателей цитолиза по сравнению с контролем.

Введение МСК первоначально усиливает процессы разрастания соединительной ткани, а затем активирует резорбцию соединительной ткани. В контроле процесс образования соединительной ткани только усиливается.

## ЗНАЧЕНИЕ ПРОТОКОЛЬНЫХ БИОПСИЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Сухоруков В.А., Юшинскис Я.Л., Штрумфа И., Розенталь Р.Л.*

Латвийский центр трансплантации, Рига

У 39 больных с пересаженной почкой было проведено 46 протокольных (плановых) биопсий с последующим патогистологическим исследованием полученного материала. Из 20 больных со стабильной функцией трансплантата у 12 (60%) была выявлена острая реакция отторжения и проведена стероидная пульс-терапия. Из 19 больных с отсроченной функцией острое отторжение выявлено у 13 (68,4%), лечение пульсовыми дозами кортикостероидов оказалось эффективным, функция быстро восстановилась. Результаты показали, что протокольная биопсия почечных трансплантатов является безопасным методом исследования. Она позволяет выявлять субклинические острые отторжения и своевременно назначать лечение, которое является эффективным.

*Ключевые слова: трансплантация почки, субклинические отторжения, отсроченная функция трансплантата, протокольная пункция трансплантатов*

## THE ROLE OF PROTOCOL BIOPSIES IN EARLY PERIOD AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

*Suhorukov V.A., Yushinskis Y.L., Shtrumfa I., Rozental R.L.*

Latvian transplant center, Riga

46 protocol graft biopsies with the subsequent histological examination were performed in 39 patients after kidney transplantation. In 20 patients with stable graft function acute subclinical rejection were revealed in 12 (60%) with the following steroid therapy. In 19 patients with delayed kidney graft function acute rejection was revealed in 13 (68,4%). Treatment by steroids was successful and function renewed. Our results showed that protocol biopsy is a safe and reliable method that allows to recognize such kidney graft pathology as subclinical rejection and to perform its treatment in time.

*Keywords: kidney transplantation, subclinical rejection, delayed graft function, protocol biopsy*

### ВВЕДЕНИЕ

С введением новых иммуносупрессантов и их комбинаций значительно улучшились непосредственные результаты трансплантации почек [1]. Хотя число острых отторжений значительно снизилось, тем не менее увеличения длительности жизни почечных трансплантатов не наблюдается [4]. Остаются проблемы в лечении недостаточности трансплантатов, развивающейся в отдаленные сроки после операции. Интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия, васкулярные повреждения, гломерулосклероз: характеризующие хроническую дисфункцию почечного трансплантата, в значительной степени обусловлены течением раннего послеоперационного периода [8]. Одним из факторов

такой тенденции является недостаточность данных клинично-лабораторной диагностики для оценки состояния трансплантатов, в частности для выявления так называемых субклинических (скрытых) отторжений, которые не проявляются ни повышением уровня креатинина крови, ни другими известными признаками [2, 6]. Это особенно актуально при развитии острой недостаточности трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде, когда их функция редуцирована, либо вообще отсутствует.

Скрытые отторжения, оставаясь недиагностированными и нелеченными, могут иметь влияние на развитие в дальнейшем хронических поражений почечных трансплантатов.

*Статья поступила в редакцию 17.12.09 г.*

*Контакты: Вадим Сухоруков. Тел. +37129575858, e-mail: vadim.suhorukov@inbox.lv*

Одним из методов диагностики скрытых осложнений являются так называемые протоковые биопсии, проводимые в определенное время вне зависимости от состояния почечных трансплантатов [9].

**Цель работы.** Обобщить опыт диагностики субклинических отторжений почечных трансплантатов с помощью протоковых биопсий. Выявить влияние полученных результатов на дальнейшее течение посттрансплантационного периода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье мы анализируем материал 127 трансплантаций почки, проведенных в период с 01.01.2007 по 31.12.2008. Трансплантаты получали от умерших людей в возрасте от 19 до 62 лет. Средний срок холодовой ишемии составлял 18,7 часа. У всех пациентов использовали 4-компонентную иммуносупрессию: моноклональные либо поликлональные антитела; преднизолон, мофетила микофенолат, циклоспорин А.

Всего в центре за этот период проведено 195 пункционных биопсий почечных трансплантатов. Протоковых (плановых) биопсий было выполнено 46 у 39 пациентов с последующим патогистологическим исследованием полученного материала.

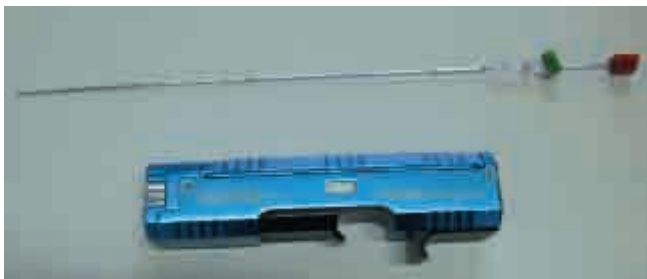


Рис. 1. Комплект Vitesse для пункционных биопсий почечных трансплантатов



Рис. 2. Биопсия почечного трансплантата под контролем ультразвука

У 20 пациентов наблюдалась стабильная функция трансплантата – уровень креатинина в плазме  $\leq 0,15$  ммоль/л. Клинических проявлений острого отторжения не наблюдалось. Плановые биопсии у этой группы больных производились на 4-й послеоперационной неделе.

У 19 пациентов имела место отсроченная функция почечного трансплантата.

У пациентов этой группы биопсии выполнялись на 5–7-й дни после трансплантации, затем повторялись каждые 7 дней до восстановления функции. У больных этой группы выполнено 7 повторных биопсий.

Все протоковые биопсии выполнялись только после получения согласия пациентов и под контролем ультразвука с использованием пункционного аппарата и пункционной иглы (18 G) Vitesse (рис. 1, 2).

Дигностированные отторжения купировались пульсовыми дозами кортикостероидов (по 500 мг 3–5 дней).

Больные наблюдались в дальнейшем в сроки не менее одного года. В качестве контроля мы использовали данные 40 больных (контрольная группа) с полностью нормальным течением посттрансплантационного периода, у которых плановые пункции не проводились (уровень креатинина крови не более 0,15 ммоль/л).

Для патогистологического исследования во время пункции забиралось два образца. Результаты исследования оценивались в соответствии с классификацией Banff 97, которая описывает степени отторжения почечных трансплантатов в зависимости от выраженности гистологических изменений [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 3 пациентов после проведенной биопсии отмечалась легкая гематурия, которая разрешилась в течение 24–48 часов без каких-либо дополнительных мероприятий. Других осложнений пункционных биопсий не наблюдалось.

Из 20 пациентов со стабильной начальной функцией почечного трансплантата у 5 патогистологическое обследование не выявило признаков отторжения (группа А), у 3 были констатированы пограничные изменения (группа Б), и у 12 пациентов (группа В) было выявлено острое отторжение IA до IB, которое подлежало лечению (рис. 3).

В дальнейшем существенных изменений функции трансплантатов не наблюдалось. При сравнении почечной функции в течение 12 месяцев реципиентов группы В и контрольной группы существенной разницы не обнаружено (рис. 4).

Из 19 пациентов с отсроченной функцией почечного трансплантата острое отторжение различной степени тяжести было выявлено у 13 (68,4% – группа Г), у 6 пациентов (группа Д) гистологических признаков отторжения не обнаружено (рис. 5).

У всех пациентов этой группы с обнаруженным «скрытым» отторжением была проведена стероидная пульс-терапия. Ни один трансплантат потерян не был. После проведенного лечения отмечалось быстрое восстановление функции – в среднем в течение 3–4 дней. В период наблюдения – 12 месяцев – уровень креатинина крови у этих реципиентов (группа Г) был сравним с уровнем креатинина крови у пациентов контрольной группы (рис. 6).

Пункционная биопсия почечных трансплантатов является в настоящее время рутинным методом при диагностике дисфункций как в раннем, так и позднем посттрансплантационном периоде. Проблемой остается безопасность таких пункций. Особенно

важно это при проведении протокольных биопсий, когда фактических клинических показаний для проведения данной манипуляции нет. Здесь необходимо правильно оценивать соотношение польза/риск. В опубликованных в 2009 году стандартах лечения больных с пересаженной почкой (KDIGO) указано, что протокольные биопсии могут быть рекомендованы, если эффект превосходит возможный вред [3]. Мы считаем, что использование автоматических игл, ультразвукового контроля и опытного специалиста, пунктирующего трансплантат, позволяет сделать процедуру максимально безопасной [11].

Необходимым диагностическим методом протокольная биопсия является в условиях отсроченной функции трансплантата. Имеется достаточно указаний, что недиагностированная в таких условиях острая реакция отторжения является причиной ранних потерь пересаженных почек [7].

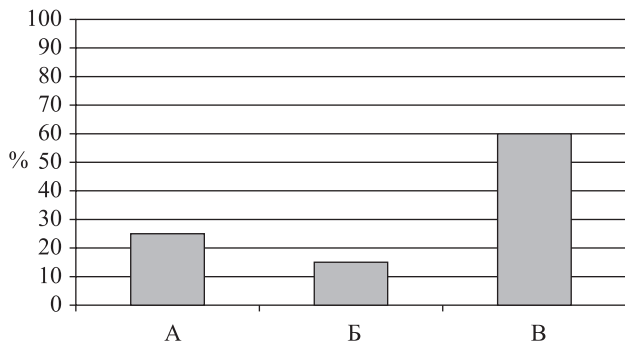


Рис. 3. Результаты протокольных биопсий у больных с первичной функцией трансплантатов: А – пациенты без гистологических признаков острого отторжения, Б – пациенты с пограничными изменениями, В – пациенты с установленным субклиническим отторжением

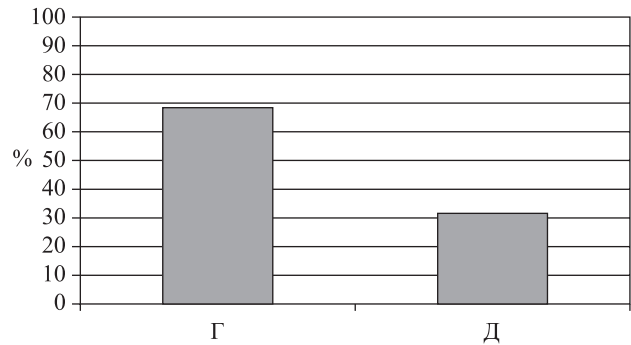


Рис. 5. Результаты протокольных биопсий у больных с отсроченной функцией трансплантатов: Г – пациенты с установленным острым отторжением, Д – пациенты без гистологических признаков острого отторжения

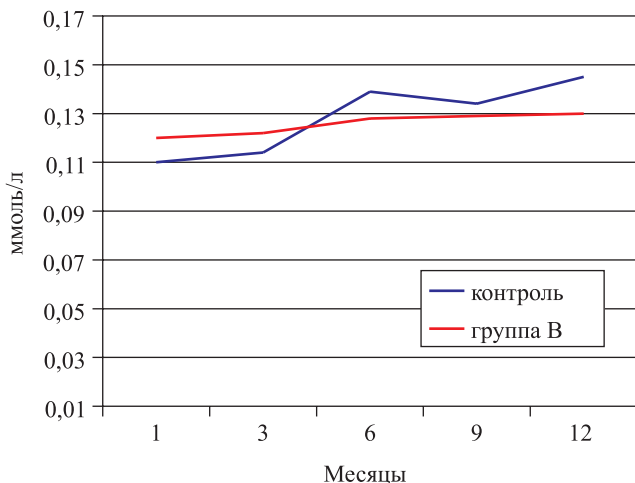


Рис. 4. Уровень креатинина в крови в течение первых 12 месяцев у пациентов с субклиническим отторжением после проведенного лечения (группа В) и у пациентов контрольной группы с первичной функцией почечного трансплантата, которым не проводились протокольные биопсии (контрольная группа)

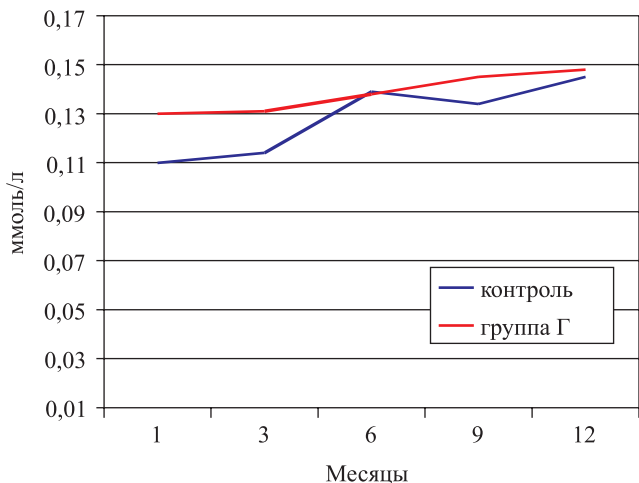


Рис. 6. Уровень креатинина в крови в течение первых 12 месяцев у пациентов с отсроченной функцией трансплантата и отторжением после проведенного лечения (группа Г) и у пациентов контрольной группы с первичной функцией почечного трансплантата, которым не проводились протокольные биопсии

Более дискуссионным продолжает оставаться вопрос о необходимости протокольных биопсий в условиях нормально функционирующего трансплантата. Польза от них несомненна, ибо удалось не только выявлять субклинические отторжения, но и провести их лечение. В то же самое время в контрольной группе, где функция трансплантатов была стабильна, мы не проводили протокольных пункций, а следовательно, могли и пропустить субклиническое отторжение. Может быть, этим объясняются несколько худшие результаты годовой функции трансплантатов в контроле.

По имеющимся литературным данным, более глубокое изучение гистологического материала позволяет выявлять не только начальные стадии острого отторжения, но также тубулярные изменения, т. е. диагностировать нефротоксичность иммуносупрессоров, возможные инфекции, возврат болезней в трансплантат, признаки начинающейся хронической нефропатии трансплантата и т. д. [5].

Мы считаем, что протокольная биопсия почечного трансплантата является эффективным дополнительным методом диагностики его состояния в раннем послеоперационном периоде. Вопрос об оптимальном времени проведения таких биопсий подлежит еще дальнейшему изучению.

## ВЫВОДЫ

1. Пункционная биопсия является практически безвредной процедурой, позволяющей получить существенную информацию о состоянии почечного трансплантата.
2. Протокольная биопсия функционирующего трансплантата может давать дополнительные данные о его состоянии и основания для проведения антикризисовой терапии.
3. При отсроченной функции почечного трансплантата протокольная биопсия может служить методом выбора как диагностическая процедура.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Danovitch G.* Handbook of kidney transplantation // 4th edition Lippincot Williams and Wilkens. 2005. 539 p.
2. *Kanetsuna Y., Yamaguchi Y., Hiroshi T., Tanabe K.* Histological evaluation of renal allograft protocol biopsies in the early period and 1 year after transplantation // *Clin. Transplant.* 2003. Vol. 17 (10). P. 25–29.
3. KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9 (3). P. S30–S32.
4. *Meier-Kriesche H.U., Schold E.D., Srinivas T.R.* Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era // *Am. J. Transplant.* Vol. 4 (3). P. 378–383.
5. *Moreso F., Ibernon M., Goma M. et al.* Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 747–752.
6. *Nankivell B.J., Chapman J.R.* The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 2006–2012.
7. *Oureshie F., Rabb H., Kasiske B.L.* Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduced kidney allograft survival // *Transplantation.* 2002. Vol. 74. P. 1400–1404.
8. *Ruch D.N., Karpinski M.E., Nickerson P. et al.* Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients? // *Clin. Transplant.* 1999. Vol. 13. P. 441–446.
9. *Seron D., Moreso F.* Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 690–697.
10. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 753–760.
11. *Suhorukov V., Tihomirova T., Yushinskis Y., Ziedina I., Rozental R.* «Silent» rejection during delayed kidney graft function // *Transplant. Int.* 2009. Vol. 22 (2). 188 p.

## АКТИВНАЯ РЕАБСОРБЦИЯ КАЛЬЦИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Ермакова И.П., Бородулин И.Э., Пронченко И.А., Шмерко Н.П.*

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

Активная реабсорбция кальция (АРК) у 78 реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП) при ее удовлетворительной функции (УФП), у 26 при хроническом отторжении (ХОТ), у 21 при нефротоксичности циклоспорина (ЦиАнт) и у 18 больных бронхиальной астмой на фоне длительной стероидной терапии (ЭГК) оказалась выше, чем у здоровых ( $n = 103$ ). АРК была максимальной при ЭГК, УФТ и ХОТ на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии (циклоsporин, преднизолон, азатиоприн; ТКИ) и достоверно выше, чем при двухкомпонентной (преднизолон, азатиоприн). На фоне ТКИ при УФТ, ХОТ и ЦиАнт, а также при ЭГК выявлены не связанные с уровнем ПТГ в крови достоверные прямые линейные корреляции между АРК и Т-критерием  $CNa/GFR$  с аналогичными коэффициентами и свободными членами уравнения регрессии. Усиление АРК после АТП, видимо, обусловлено глюкокортикоидной терапией и осуществляется в обмен на снижение реабсорбции натрия.

*Ключевые слова: активная реабсорбция кальция, реабсорбция натрия, трансплантация почки, глюкокортикоиды*

## ACTIVE CALCIUM REABSORPTION FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION

*Yermakova I.P., Borodulin I.E., Pronchenko I.A., Shmerko N.P.*

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

Active calcium and sodium reabsorption (ACR, SR) examination was performed in 125 renal recipients (RR) [78 with good renal function (GRF), 26 with chronic rejection (CR), 21 with cyclosporine nephrotoxicity (CN)], 18 with bronchial asthma (36 estimation) receiving for a long time glucocorticoid therapy (EG) and 16 – with chronic renal disease in the initial stage of renal insufficiency (CRD). It was revealed elevated level of ACR in all patients being maximal in triple immunosuppression therapy (cyclosporine, prednisolone, azathioprine) and minimal in double (prednisolone, azathioprine) therapy both in GRF and CR. There was reliable linear inversely proportional dependence between ACR and SR in all recipients receiving triple immunosuppression and EG patients with analogous regression coefficient and free article. The latter was lower in group of health voluntaries. ACR value did not depend on parathyroid hormone level in all groups of patients. In summary elevated ACR in RR is the result of low SR and high glucocorticoid level in blood and did not depend on PTH.

*Key words: active calcium reabsorption, sodium reabsorption, kidney transplantation, glucocorticoids*

Данные литературы о состоянии реабсорбции кальция после аллотрансплантации почки противоречивы. Одни авторы находят усиление канальцевой реабсорбции кальция [1, 3, 4], другие – снижение [10] или нормальную реабсорбцию кальция [8]. Большинство исследователей связывают отклонения в реабсорбции кальция с иммуносупрессивной тера-

пией – глюкокортикоидами и блокаторами кальциневрина (циклоsporином А и такролимусом). При глюкокортикоидной терапии различных заболеваний и при лечении блокаторами кальциневрина описаны гиперкальциурия в утренней моче и снижение реабсорбции кальция [9, 11, 13]. Однако экспериментальными гистоморфометрическими исследованиями

*Статья поступила в редакцию 25.11.09 г.*

**Контакты:** Ермакова Инна Петровна, д. м. н., с. н. с. лабораторно-диагностического отделения. Тел. 8-499-190-2430, e-mail: lab\_trnspl\_nii@mail.ru

доказано, что только блокаторы кальциневрина снижают в клетках дистальных канальцев концентрацию белков, ответственных за транспорт ионов [11]. Под действием глюкокортикоидов, напротив, концентрация этих белков повышается, что могло бы сопровождаться и повышением активного транспорта кальция [11]. Согласно современным представлениям о физиологии почки, реабсорбция кальция в почечных канальцах осуществляется двумя механизмами: один – пассивный – через межклеточные промежутки по электрохимическому градиенту, создаваемому реабсорбцией натрия, локализован в проксимальных канальцах и в толстой части петли Генле; другой – активный – чресклеточный, регулируемый гормонами, локализован в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках [7, 9, 14]. Нами разработан метод количественной оценки у человека состояния активной реабсорбции кальция [1, 5, 6], найдены границы ее нормы, что явилось предпосылкой изучения состояния активной реабсорбции кальция у реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП). Ранее нами высказано предположение об усилении после АТП активной реабсорбции кальция, не связанном с гиперпаратиреозом [5], однако не были проанализированы механизмы этого усиления.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния активной реабсорбции кальция в условиях удовлетворительного функционирования аллотрансплантированной почки, хронического отторжения трансплантата и нефротоксичности циклоспорина на фоне различной иммуносупрессивной терапии.

Задачи исследования: 1) установить состояние активной реабсорбции кальция при удовлетворительной функции трансплантата на фоне двух- (преднизолон и азатиоприн) и трехкомпонентной (циклоспорин, преднизолон и азатиоприн) иммуносупрессии; 2) установить состояние активной реабсорбции кальция при хроническом отторжении трансплантата на фоне двух- и трехкомпонентной иммуносупрессии, а также при нефротоксичности циклоспорина; 3) проанализировать влияние на состояние активной реабсорбции кальция состояния реабсорбции натрия, уровня паратиреоидного гормона в крови и глюкокортикоидной терапии; 4) сравнить особенности состояния активной реабсорбции кальция в условиях начальной хронической почечной недостаточности, вызванной хроническим отторжением трансплантированной почки, нефротоксичностью циклоспорина и хроническими почечными заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реабсорбцию кальция и натрия исследовали у 125 реципиентов АТП в возрасте от 13 до 57 лет в

сроки от 1 до 147 месяцев после операции. У всех реципиентов концентрация кальция в сыворотке крови и в ее ультрафильтрате была нормальной. 54 реципиента находились на двухкомпонентной (преднизолон и азатиоприн) и 71 – на трехкомпонентной (циклоспорин, преднизолон, азатиоприн) иммуносупрессии. У 78 реципиентов функция трансплантата была удовлетворительной (УФТ), у 47 наблюдалась начальная хроническая почечная недостаточность, из них у 26 реципиентов – вследствие хронического отторжения трансплантата (ХОТ) и у 21 реципиента – вследствие нефротоксичности циклоспорина (ЦиА-нт.) Группы сравнения составили группа с экзогенным гиперкортицизмом (ЭГК), состоящая из 19 больных бронхиальной астмой (36 исследований), длительное время получающих глюкокортикоидную терапию, и группа из 16 больных с начальной хронической почечной недостаточностью, развившейся вследствие хронических почечных заболеваний (ХПЗ). Клиническая характеристика здоровых добровольцев, реципиентов аллотрансплантированной почки, а также больных бронхиальной астмой и хроническими почечными заболеваниями представлена в таблице.

В двух утренних одночасовых порциях мочи, в полученном анаэробно ультрафильтрате сыворотки крови [12] и в сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации кальция, натрия и креатинина. В моче, собранной за предшествующие сутки, определяли суточную экскрецию натрия. Кальций определяли на атомноабсорбционном спектрофотометре ИЛ-151 (Instrumentation Laboratory, USA), натрий – на пламенном фотометре ИЛ-743 (Instrumentation Laboratory, USA), креатинин – фотометрически кинетическим методом на биохимическом анализаторе RA-2000 (Technikon, USA). Исходя из соответствующих концентраций и минутного диуреза, рассчитывали минутную экскрецию кальция (CaE) и натрия (NaE), а также клиренс креатинина (GFR). Для оценки состояния суммарной реабсорбции кальция и натрия в утренней моче 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). Для оценки величины активной реабсорбции кальция использовали разработанную нами номограмму зависимости CaE/GFR от NaE/GFR [6], по которой у каждого реципиента рассчитывали Т-критерий CaE/GFR. Однако по номограмме Т-критерий CaE/GFR имеет отрицательные значения, поскольку рассчитывается на основании величин не реабсорбируемого, а экскретируемого с мочой кальция, поэтому для оценки величины активной реабсорбции кальция в дальнейшем пользовались отрицательными значениями Т-критерия CaE/GFR (Т-критерий CaE/GFR).



Для оценки состояния реабсорбции натрия также использовали Т-критерий  $CNa/GFR$ , который рассчитывали на основании разработанной нами номограммы соотношения  $CNa/GFR$  и суточной экскреции натрия [2].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программах EPISTAT и SPSS-14 (США) с использованием корреляционного и регрессионного анализа. Групповые результаты анализируемых параметров представляли в виде  $M \pm SD$  (выборочное среднее  $\pm$  выборочное стандартное отклонение). Критический уровень достоверности различий принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах реципиентов АТП значения Т-критерия  $CaE/GFR$ , отражающие состояние активной реабсорбции кальция, в среднем оказались достоверно выше, чем у здоровых (рис. 1; табл.). На фоне трехкомпонентной иммуносупрессии активная реабсорбция кальция и при УФТ, и при ХОТ была повышена в достоверно большей степени, чем на фоне двухкомпонентной иммуносупрессии (рис. 1). Выявленные особенности, возможно, обусловлены влиянием циклоспорина А на процесс активной реабсорбции кальция. Однако в литературе описано не усиление, а снижение активной реабсорбции кальция под влиянием блокаторов кальциневрина, и в частности циклоспорина А [11]. При ХОТ на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии активная реабсорбция кальция была усилена в достоверно большей степени, чем при УФТ и нефротоксичности циклоспорина. При сопоставлении состояния процессов канальцевой реабсорбции кальция и натрия оказалось, что у всех реципиентов АТП, получающих трехкомпонентную иммуносупрессию, усиление активной реабсорбции кальция сочеталось, напротив, с достоверным снижением канальцевой реабсорбции натрия (табл.). При этом снижение реабсорбции натрия (увеличение Т-критерия  $CNa/GFR$ ) в наибольшей степени было выражено при хроническом отторжении трансплантата и в наименьшей – при нефротоксичности циклоспорина (у 20 из 21 реципиента с нефротоксичностью циклоспорина реабсорбция натрия оказалась в пределах нижней границы значений у здоровых). Выявленное у реципиентов АТП снижение канальцевой реабсорбции натрия свидетельствовало о понижении градиентной реабсорбции кальция. Вместе с тем регрессионный анализ показал, что величина активной реабсорбции кальция у реципиентов АТП, получающих трехкомпонентную иммуносупрес-

сию, так же, как и у здоровых, непосредственно связана с реабсорбцией натрия. При этом достоверная прямая корреляция между активной реабсорбцией кальция (Т-критерий  $CaE/GFR$ ) и Т-критерием  $CNa/GFR$  имела место и у здоровых ( $R^2 = 0,59$ ;  $p = 0,002$ ), и при удовлетворительной функции трансплантата ( $R^2 = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), и при хроническом его отторжении ( $R^2 = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ), и при нефротоксичности циклоспорина ( $R^2 = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ) с аналогичными достоверно не отличающимися коэффициентами регрессии (1,16; 0,51; 0,61; 0,86 соответственно). Свободные члены уравнений регрессии при УФТ, ХОТ и ЦиА-нт\* не различались (1,07; 0,76; 0,91 соответственно), но были достоверно выше, чем у здоровых ( $-0,19$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2). Таким образом, усиление активной реабсорбции кальция у всех реципиентов АТП, получающих трехкомпонентную иммуносупрессию (и при УФТ, и при ХОТ, и при ЦиА-нт), происходит, видимо, как и под действием тиазидов [9], вследствие снижения реабсорбции натрия и локализуется, видимо, в дистальных канальцах. Усиление активной реабсорбции кальция и снижение реабсорбции натрия наблюдалось также и при экзогенном гиперкортицизме, притом выраженность нарушений обоих процессов была такая же, как и у реципиентов АТП (табл.). Более того, при экзогенном гиперкортицизме, как и при АТП, между активной реабсорбцией кальция (Т-критерием  $CaE/GFR$ ) и Т-критерием  $CNa/GFR$  также имела место высокодостоверная прямая корреляция:  $R^2 = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ;  $Y_x = 0,89 + 0,71x$  (рис. 2). Как видно из уравнения регрессии, и коэффициент регрессии, и свободный член уравнения регрессии при экзогенном гиперкортицизме были такими же, как и у реципиентов АТП. Таким образом, увеличение активной реабсорбции кальция при АТП, видимо, следствие глюкокортикоидной терапии. Основным гормоном, регулирующим активную реабсорбцию кальция, является паратиреоидный гормон (ПТГ). ПТГ оказался повышен у 35% реципиентов АТП и у 43% больных с экзогенным гиперкортицизмом. Т-критерий ПТГ, характеризующий степень его отклонения от нормальных значений, при гиперпаратиреозе у реципиентов АТП в среднем был выше ( $7,81 \pm 7,3$ ), чем при экзогенном гиперкортицизме ( $3,95 \pm 1,7$ ), но различия оказались недостоверными ( $p > 0,1$ ). Вместе с тем, несмотря на повышение у части пациентов ПТГ, корреляции между активной реабсорбцией кальция и уровнем ПТГ не выявлено ни у реципиентов АТП ( $R^2 = 0,021$ ;  $p = 0,257$ ), ни при экзогенном гиперкортицизме ( $R^2 = 0,11$ ;  $p = 0,052$ ). В то же время у реципиентов АТП с удовлетворительной функцией трансплантата активная реабсорбция кальция была тесно связана с реабсорб-

\* Циклоспорин А – нефротоксичность (прим. науч. редактора)

цией натрия как при гиперпаратиреозе ( $R^2 = 0,73$ ;  $p < 0,0001$ ), так и при нормальном ПТГ ( $R^2 = 0,5$ ;  $p < 0,0001$ ) с аналогичными уравнениями регрессии ( $Y_x = 0,67x + 0,93$  и  $Y_x = 0,72x + 0,87$  соответственно). При экзогенном гиперкортицизме также выявилась связь активной реабсорбции кальция с Т-критерием  $CNa/GFR$  как при нормальном ( $R^2 = 0,87$ ;  $p < 0,0001$ ), так и при повышенном ПТГ ( $R^2 = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ) с не отличающимися достоверно уравнениями регрессии:  $Y_x = 0,99x + 0,6$  и  $Y_x = 0,62x + 1,01$  соответственно. Однако даже в подгруппах больных с нормальной реабсорбцией натрия и нормальным ПТГ активная реабсорбция кальция у реципиентов АТП с удовлетворительно функционирующим трансплантатом и у больных с экзогенным гиперкортицизмом была выше, чем у здоровых (рис. 2;  $Y_x = 1,16x - 0,19$ ). Таким образом, по-видимому, наряду с вышеописанными существуют и другие, требующие дальнейшего изучения механизмы увеличения активной реабсорбции кальция, возникающего на фоне длительного приема глюкокортикоидов.

При ХОТ, имевшем место на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии, наблюдалось наибольшее увеличение активной реабсорбции кальция (рис. 1;

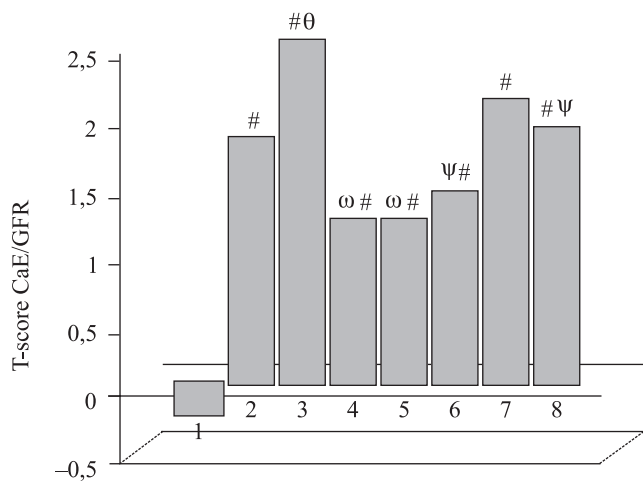


Рис. 1. Активная реабсорбция кальция у здоровых и после аллотрансплантации почки на фоне двух- и трехкомпонентной иммуносупрессии при удовлетворительной функции трансплантата, хроническом отторжении, нефротоксичности циклоспорина и экзогенном гиперкортицизме: 1 – группа здоровых; 2 – удовлетворительная функция трансплантата, трехкомпонентная иммуносупрессия; 3 – хроническое отторжение трансплантата, трехкомпонентная иммуносупрессия; 4 – удовлетворительная функция трансплантата, двухкомпонентная иммуносупрессия; 5 – хроническое отторжение трансплантата, двухкомпонентная иммуносупрессия; 6 – нефротоксичность циклоспорина А; 7 – экзогенный гиперкортицизм; 8 – хронические почечные заболевания. # – достоверное отличие от группы здоровых; θ – достоверное отличие от удовлетворительной функции трансплантата; ω – достоверное отличие от трехкомпонентной иммуносупрессии; ψ – достоверное отличие от ХОТ ( $p < 0,05$ )

табл.), которое объяснялось исключительно наиболее выраженным снижением реабсорбции натрия в дистальном нефроне (рис. 2). Вместе с тем выявленные при ХОТ нарушения канальцевой реабсорбции кальция и натрия, по-видимому, не были связаны с хронической почечной недостаточностью, поскольку у больных хроническими почечными заболеваниями в стадии начальной почечной недостаточности, несмотря на увеличение в среднем активной реабсорбции кальция и снижение реабсорбции натрия (рис. 1.; табл.), связи между этими параметрами не выявлено ( $R^2 = 0,145$ ;  $p > 0,1$ ). Выраженность усиления активной реабсорбции кальция у реципиентов с ХОТ на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии ассоциировалась с выраженностью снижения реабсорбции натрия и существенно не отличалась при нормальном и повышенном ПТГ ( $2,5 \pm 1,0$  и  $2,4 \pm 1,0$ ). При ЦиА-нт, несмотря на то что реабсорбция натрия у подавляющего большинства больных оказалась нормальной, активная реабсорбция кальция была умеренно повышена, и так же, как и при ХОТ, степень ее повышения не отличалась при нормальном и повышенном уровне ПТГ в крови ( $1,77 \pm 0,67$ ;  $0,85 \pm 0,7$ ;  $p > 0,1$ ). Таким образом, усиление активной реабсорбции кальция как у реципиентов АТП, так и у больных бронхиальной астмой на фоне длительной глюкокортикоидной терапии не связано с гиперпаратиреозом, а обусловлено снижением реабсорбции натрия, видимо, в дистальных канальцах. Полученные данные не противоречат публикациям других авторов, поскольку касаются

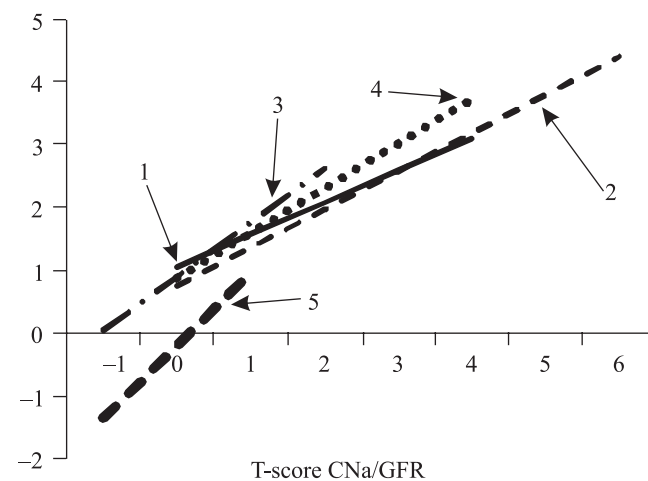


Рис. 2. Связь между активной реабсорбцией кальция и реабсорбцией натрия у здоровых, после аллотрансплантации почки на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии при удовлетворительной функции трансплантата, хроническом отторжении, нефротоксичности циклоспорина, а также при экзогенном гиперкортицизме: 1 – удовлетворительная функция почечного трансплантата; 2 – хроническое отторжение почечного трансплантата; 3 – нефротоксичность циклоспорина А; 4 – экзогенный гиперкортицизм; 5 – здоровые

Таблица

**Показатели гомеостаза и функционального состояния почек (клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции Са и Na) у здоровых, реципиентов АТП, больных с хроническими почечными заболеваниями и экзогенным гиперкортицизмом**

Параметры	УФТ ЦиА+	ХОТ ЦиА+	Нефротоксич- ность ЦиА	ХПЗ	Гиперкорти- цизм	Здоровые
Возраст, годы	16–57 n = 78	17–45 n = 21	20–42 n = 19	26–50 n = 16	44–67 n = 19	18–40 n = 103
Креатинин в плазме, ммоль/л	0,1 ± 0,02 n = 78	0,26 ± 0,01 <sup>#*θ</sup> n = 21	0,18 ± 0,04 <sup>#*θ</sup> n = 19	0,35 ± 0,1 <sup>#*θ</sup> n = 16	0,1 ± 0,03 n = 36	0,1 ± 0,02 n = 103
GFR, мл/мин	51,9 ± 18,6 <sup>#</sup> n = 78	27,0 ± 11,8 <sup>#*θ</sup> n = 21	37,3 ± 18,1 <sup>#*θ</sup> n = 19	23,0 ± 16,3 <sup>#*θ</sup> n = 16	57,6 ± 19,1 n = 36	96,3 ± 12,6 n = 103
Са UF, ммоль/л	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
Mg UF, ммоль/л	0,55 ± 0,03 n = 78	0,56 ± 0,04 n = 21	0,55 ± 0,04 n = 19	0,54 ± 0,04 n = 16	0,56 ± 0,04 n = 36	0,54 ± 0,04 n = 59
P в плазме, ммоль/л	1,0 ± 0,21 n = 78	1,17 ± 0,19 n = 21	1,08 ± 0,21 n = 19	1,16 ± 0,2 n = 16	1,09 ± 0,18 n = 36	1,09 ± 0,19 n = 64
ССа/GFR, %	1,1 ± 0,7 <sup>#</sup> n = 78	1,39 ± 0,5 <sup>*θ</sup> n = 21	0,7 ± 0,3 <sup>ψ</sup> n = 19	1,45 ± 0,7 <sup>#</sup> n = 16	1,1 ± 0,2 <sup>#</sup> n = 36	1,37 ± 0,66 n = 103
Т-критерий СаЕ/GFR	+1,8 ± 1,1 <sup>#</sup> n = 78	+2,5 ± 0,93 <sup>#*θ</sup> n = 21	+1,4 ± 1,0 <sup>#</sup> n = 19	+1,9 ± 0,6 <sup>#</sup> n = 16	+2,1 ± 1,4 <sup>#</sup> n = 36	+0,23 ± 0,98 n = 103
Т-критерий CNa/GFR	1,46 ± 1,25 <sup>#</sup> n = 77	3,14 ± 1,6 <sup>#*θ</sup> n = 21	0,6 ± 0,9 <sup>ψ</sup> n = 19	2,06 ± 1,3 <sup>#</sup> n = 16	1,5 ± 1,36 <sup>#</sup> n = 36	0,01 ± 0,94 n = 71

Примечание. # – достоверное отличие от группы здоровых; \* – достоверное отличие от группы с экзогенным гиперкортицизмом; θ – достоверное отличие от группы реципиентов АТП с удовлетворительной функцией трансплантата; ψ – достоверное отличие от группы реципиентов АТП с хроническим отторжением трансплантата.

состояния только активной реабсорбции кальция. В других же статьях [8, 10] речь идет об общей реабсорбции кальция, состоящей из градиентной и активной. Вместе с тем мы наблюдали, как и другие авторы, гиперкальциурию у реципиентов АТП на фоне двухкомпонентной (преднизолон и азатиоприн) иммуносупрессии. Однако у обследованных нами больных бронхиальной астмой на фоне длительной глюкокортикоидной терапии суммарная реабсорбция кальция в отличие от литературных данных [13] была нормальной. Обнаруженное у реципиентов АТП на фоне лечения циклоспорином в сочетании с глюкокортикоидами усиление активной реабсорбции кальция согласуется с экспериментальными данными о повышении под влиянием глюкокортикоидов сниженного вследствие приема блокаторов кальциневрина содержания транспортных белков в клетках дистальных канальцев [9, 11].

Таким образом, активная реабсорбция кальция после АТП повышается как при удовлетворительной функции трансплантата, так и при нефропатии, вызванной хроническим отторжением и токсичностью циклоспорино А, что, видимо, связано со снижением реабсорбции натрия под действием глюкокортикоидов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Бородулин И.Э.* Реабсорбция кальция, магния и фосфора после аллотрансплантации трупной почки: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.
2. *Бородулин И.Э., Пронченко И.А., Ермакова И.П.* Разработка метода оценки канальцевой реабсорбции натрия для оценки функции трансплантированной почки // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2009. № 4.
3. *Ермакова И.П.* Гомеостаз кальция при терминальной почечной недостаточности и аллотрансплантации почки: Дисс. докт. мед. наук. М., 1990.
4. *Ермакова И.П., Пронченко И.А.* Клиническая физиология обмена кальция в организме после аллотрансплантации почки // Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов / Под ред. В.И. Шумакова. Тула: Репроникс ЛТД, 1998. С. 61–92.
5. *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. С. 127.
6. *Ермакова И.П., Бузулина В.П., Бородулин И.Э. и др.* Разработка метода определения градиентной и активной реабсорбции кальция для оценки функции пересаженной почки // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2010. № 1. С. 51–55.

7. Bourdeau J.E. Renal handling of calcium // Divalent ion homeostasis / Ed. By B.M. Brenner and J.H. Stein. Churchill Livingstoun. 1983. P. 1–32.
8. Dumoulin G., Hory B., Nguyen N.U. et al. Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients // Transplantation. 1995. Vol. 59 (12). P. 1690–1694.
9. Hoenderop J.G., Nilius B., Bindels R.J. Calcium absorption across epithelia // Physiol Rev. 2005. Vol. 85 (1). P. 373–422.
10. Mazzola B.L., Vannini S.D., Truttmann A.C. et al. Long-term calcineurin inhibition and magnesium balance after renal transplantation // Transpl. Int. 2003. Vol. 16 (2). P. 76–81.
11. Nijenhuis T., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15 (3). P. 549–557.
12. Nordin B.E.C. (ed.) Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism // Churchill Livingstoun. Edinburgh. 1976. P. 486.
13. Reid I.R., Ibbertson H.K. Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics // Horm. Res. 1987. Vol. 27 (4). P. 200–204.
14. Seldin D.W. Renal handling of calcium // Nephron. 1999. Vol. 81 (1, 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 <small>(индекс издания)</small>	КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																									
<b>на 2010 год по месяцам</b>																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																	
Куда																												
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>																										
Кому																												
<small>(фамилия, инициалы)</small>																												
-----																												
Ф. СП-1	ДСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		на журнал 80248 <small>(индекс издания)</small>																									
ПВ	место	лит-тер																										
<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ																												
стои-мость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов																								
	пере адресовки	руб.	коп.																									
<b>на 2010 год по месяцам</b>																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																	
Куда																												
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>																										
Кому																												
<small>(фамилия, инициалы)</small>																												

## К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Рядовой И.Г., Томилина Н.А., Честухин В.В., Ким И.Г., МIRONKOV A.Б.*

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

В настоящем исследовании анализируется влияние контрастного вещества на функцию почечного трансплантата у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым проводилась коронарная ангиопластика со стентированием. Результаты исследования базируются на клинических и ангиографических данных, анализе количества контрастного вещества, средней скорости введения контрастного вещества, уровня креатинина до и в первые 48 часов после коронарной ангиопластики у 42 реципиентов почечного трансплантата.

*Ключевые слова:* коронарная ангиопластика, трансплантация почек, контрастное вещество, контрастиндуцированная нефропатия

## ON THE SAFETY OF CONTRAST MEDIA USAGE DURING CORONARY ANGIOPLASTY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

*Ryadovoy I.G., Tomilina N.A., Chestuhin V.V., Kim I.G., MIRONKOV A.B.*

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

In the present study influence of contrast media on renal transplant function in patients with ischemic heart disease treated by coronary angioplasty and stenting was estimated. Results are based on clinical and angiographic data, the analysis of amount of contrast media, average speed of it introduction, level of creatinine before and at the first 48 hours after coronary angioplasty in 42 patients with renal transplant.

*Key words:* coronary angioplasty, kidney transplantation, contrast media, radiocontrast nephropathy

В России первая трансплантация почки выполнена в 1965 году академиком Б.В. Петровским. После этого много времени, сил и внимания было уделено решению вопросов, направленных на сохранение жизнедеятельности и функции почечного трансплантата (ПТ). Когда в целом проблема была решена и пятилетняя выживаемость почечного трансплантата, по данным 2010 трансплантаций, выполненных ФНЦТИО имени В.И. Шумакова с 1989-го по 2006 год, в среднем повысилась до 70%, выяснилось, что наиболее часто причиной потери ПТ в отдаленном периоде оказалась смерть больных от

сердечно-сосудистых заболеваний, главной составляющей которых является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 2]. В последующем оказалось, что десятилетняя выживаемость реципиентов ПТ со стабильной функцией почечного трансплантата и ИБС, получающих медикаментозную терапию, составила лишь 36% [3]. Это в определенной мере нивелирует эффект самой трансплантации почек. Частота ИБС после трансплантации почки (ТП) в 3 раза выше, чем в обычной популяции того же возраста, и составляет 12,7% после ТП (*de novo*) и 14% в общей популяции реципиентов аллогенной почки [2]. Эти

*Статья поступила в редакцию 03.03.10 г.*

**Контакты:** Рядовой Иван Григорьевич, врач отделения лучевой диагностики и рентгено-хирургических методов лечения. Тел. 8-903-670-54-61, e-mail: polevayapochta@pisem.net

данные, сходные с нашими, в иностранной литературе появились в 90-х годах прошлого века [4–6]. В то же время опыт ФНЦТИО им. В.И. Шумакова, в котором с 1999 года применяются эндоваскулярные методы реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата (ПТ), свидетельствует о несомненной эффективности такого подхода. Десятилетняя выживаемость после ТП у этой категории больных повысилась с 36% в условиях только медикаментозной терапии до 76% при применении эндоваскулярных методов лечения [2].

Не вдаваясь в подробности такого агрессивного течения ИБС, можно констатировать, что связывают это с последствиями нарушения обменных процессов в организме, происходящих на разных этапах хронической почечной недостаточности (ХПН) до и посттрансплантационного периодов с развитием выраженных морфологических изменений коронарных артерий.

Одним из важных факторов, объясняющих такие высокие цифры летальности у реципиентов ПТ, страдающих ИБС, является, на наш взгляд, поздняя обращаемость к эндоваскулярной диагностике и лечению ИБС из-за опасения за функцию ПТ в результате развития контрастиндуцированной нефропатии (КИН). Термин «контрастиндуцированная нефропатия» отражает повреждение почек с острым повышением уровня креатинина в сыворотке крови, вследствие введения контрастного вещества (КВ) [7–10]. Иностранские публикации по этой проблеме появились в конце XX – начале XXI столетия [11–13]. По их данным, признанным фактором риска является хроническая болезнь почек (ХБП). Российских публикаций по КИН у реципиентов ПТ мы не встретили.

Четкое понимание риска проведения рентгено-контрастных процедур является предпосылкой широкого применения эндоваскулярных методов лечения ИБС у пациентов с ПТ. Выяснению этого вопроса и посвящается данное исследование.

**Цель работы:** проанализировать влияние контрастного вещества на функцию почечного трансплантата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включает данные обследования и дальнейшего лечения 42 пациентов, оперированных в период с 1999-го по 2008 год, в основном мужчины (31 мужчина и 11 женщин), в возрасте от 43 до 68 лет. Средний возраст пациентов составил  $54,5 \pm 7,3$  года. Срок после трансплантации составил от нескольких месяцев до 15 лет, средняя длительность наблюдения после ЧТКА – 12 месяцев. Функция трансплантата исследовалась по данным клинико-биохимического и инструментального

обследования до и после ангиопластики в первые двое суток и через 12 месяцев. Функция почечного трансплантата, оцененная по уровню креатинина в сыворотке крови, до проведения ангиопластики была стабильной у всех пациентов (табл. 1).

Таблица 1

### Характеристика больных (n = 42)

Возраст, годы	$54,5 \pm 7,3$
Пол: мужчины/женщины,%	81/9
Исходный креатинин, мкмоль/л	$162,5 \pm 60,8$
Срок после ТП, мес.	$86,1 \pm 54,4$
Длительность программного гемодиализа до ТП, мес.	$20,1 \pm 19,6$

Часть пациентов имели длительный анамнез ИБС до и после ТП, с типичными ангинозными болями, возникающими в покое или при малой физической нагрузке, и одышкой, купирующиеся нитратами (табл. 2).

Таблица 2

### Распределение пациентов по функциональному классу стенокардии

	n = 42	%
4 ФК	2	4,7
3 ФК	28	66
2 ФК	10	23
Нестабильная стенокардия	1	2,3
ОИМ	1	2,3

Все пациенты были обследованы по принятой в кардиохирургической практике программе (ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочный тест, коронарография, а также клинико-лабораторные исследования). Всем была выполнена коронарная ангиопластика со стентированием в максимально возможном объеме.

Показанием для коронарного стентирования было наличие ангиографически и клинически значимого стенозирующего поражения коронарного русла. Через 1–2 суток и 12 месяцев после ангиопластики кардиологическое обследование повторили у всех пациентов.

ИБС у данной группы больных диагностировали на основании данных комплексного клинико-инструментального обследования и по данным коронарографии.

Применялись 4 вида контрастного вещества: низкоосмолярные «Омнипак-350» (Йогексол, GE Healthcare, США), «Ультравист» (Йопрамид, Shering, Германия), «Оптирей» (Йоверсол, Tусо Helthcare Grop AG, Швейцария) и изоосмолярное «Визипак-320» (Иодиксанол, GE Healthcare, США), в зависимости от наличия того или иного препарата, поскольку каких-то четких предпочтений мы не имели.

После проведения коронарной ангиопластики проводили анализ динамики уровня креатинина в среднем у всех пациентов. Анализировали динамику уровня креатинина после выполнения коронарной ангиопластики в зависимости от количества использованного контрастного вещества на одного пациента и в зависимости от исходного уровня креатинина. С этой целью пациенты были разделены на группы. В группу 1 вошли пациенты, которым было введено до 400 мл контрастного вещества, в группу 2 – пациенты, которым вводилось более 400 мл контрастного вещества (табл. 6). Группа А с исходным уровнем креатинина до 200 мкмоль/л и группа В с уровнем креатинина более 200 мкмоль/л. Уровень креатинина на 200 мкмоль/л считали пороговым, как проявление умеренной дисфункции ПТ (табл. 7).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ангиографического исследования у 22 (52%) пациентов было трехсосудистое поражение коронарных артерий, у 11 (26%) поражены две коронарные артерии, из них у 16 (38%) – окклюзии артерий, у 24 (57%) – диффузное поражение коронарного русла. Под диффузным поражением коронарного русла мы подразумевали замедление распространения и смыва контрастного вещества по коронарным артериям, выраженная извитость дистальных отделов артерий, определяемая при проведении коронарографии. У 52% отмечался выраженный кальциноз сосудов, который определялся на коронарографии, в виде рентгенопозитивных включений в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий (табл. 3).

Таблица 3

#### Ангиографическая характеристика поражения коронарного русла у пациентов

	n = 42	%	% у больных ИБС
Трехсосудистое поражение КА	22	52	30
Двухсосудистое поражение КА	11	26	30
Поражение ствола ЛКА	2	4,7	
Выраженный кальциноз КА	22	52	
Диффузное поражение КА	24	57	
Окклюзия одной КА	16	38	
Окклюзия двух КА	1	2,3	

Всего вмешательству подверглись 68 коронарных артерий. При этом стремились стентировать сегменты коронарного русла с выраженными атеросклеротическими изменениями.

Количество вводимого КВ определялось выраженностью поражения артерий (как аорты и ее ветвей, так и коронарного русла), техническими особенностями и длительностью проведения процедуры. Количество КВ составило в среднем 500 мл (от 200 до 1200 мл) при среднем времени проведения 85 мин (табл. 4).

Таблица 4

#### Характеристика ангиопластики у пациентов с ПТ (n = 42)

Среднее время ангиопластики, мин	85,3 ± 23,9
Среднее количество контрастного вещества, мл	495,5 ± 186,7 (200–1200)

### Динамика клинического состояния пациентов

Клиническое улучшение, снижение функционального класса стенокардии, повышение толерантности к физическим нагрузкам было отмечено в 100% случаев в течение 1-го месяца после вмешательства, через 12 месяцев эффект сохранялся у 70% пациентов. По клиническим данным ФК стенокардии снизился в среднем по группе на один класс.

#### Действие контрастного вещества на функцию почечного трансплантата

В первые сутки после ангиопластики у пациентов не было отмечено достоверного снижения функции почечного трансплантата, которую оценивали по уровню креатинина сыворотки крови (табл. 5).

Таблица 5

#### Функция почечного трансплантата до и после ангиопластики

	до ЧТКА	после ЧТКА	p
Креатинин, мкмоль/л	162,5 ± 60,8	184 ± 83,7	> 0,05

Мы решили проанализировать динамику креатинина в сыворотке крови у пациентов после ангиопластики в зависимости от количества введенного контрастного вещества.

Из приведенных данных видно, что уровень креатинина повышен незначительно и примерно в одинаковой степени, ΔСг в этих двух группах почти одинаковые, а следовательно, прямой зависимости между динамикой уровня креатинина и количеством введенного КВ мы не выявили.

В обеих группах уровень креатинина крови после введения КВ несколько возрастал, но это повышение было ничтожным и примерно одинаковым в обеих группах. Таким образом, мы не выявили как раннего (48 часов), так и отсроченного (12 месяцев) влияния КВ в зависимости от исходного состояния ПТ.

Таблица 6

**Характеристика групп пациентов в зависимости от объема введенного контрастного вещества**

	Группа 1 (26 ЧТКА)	Группа 2 (28 ЧТКА)
Креатинин до ЧТКА, мкмоль/л	174,1 ± 65,4	166,2 ± 76,4
Креатинин после ЧТКА, мкмоль/л (1–2 суток)	196 ± 96,6	188,4 ± 85,3
ΔCr, мкмоль/л	21,9	22,2
ΔCr, %	12,5	13,3
p	> 0,05	> 0,05
Кол-во контраста, мл	358,3 ± 60,1 (200–400)	599,3 ± 179,8 (400–1200)
Время ЧТКА, мин	72,5 ± 18	92,1 ± 24,7

Примечание. Группа 1 – до 400 мл КВ. Группа 2 – свыше 400 мл КВ. ΔCr – разность концентрации креатинина между исходным значением и его величиной после вмешательства. ΔCr% – отношение величины изменения к исходному значению креатинина.

Как следует из представленных данных, использованные нами КВ не оказывали негативного влияния на функцию ПТ, о чем свидетельствует отсутствие существенной динамики уровня креатинина в ближайшие 48 часов и через 12 месяцев после проведения коронарной ангиопластики.

Эти данные позволяют полагать, что введение КВ не приводит к необратимым патологическим изменениям в ПТ. Весьма вероятно, что если КВ и является в какой-то мере токсичным для почек, то степень этой токсичности не достигает критической величины, ведущей к необратимым изменениям в ПТ, при любом количестве вводимого КВ или исходно умеренной дисфункции ПТ. Следовательно, даже при этом уровне дисфункции ПТ выведение КВ не было заметно нарушено, и его быстрая элиминация предупреждала возможное повышение его концентрации в крови. В отличие от пациентов с ХБП, у которых выделение КВ затрудняется, что может объяснять более высокую частоту КИН [11–13]. Другим фактором, предупреждающим КИН у наблюдаемых нами больных, по-видимому, был нормальный уровень гидратации организма.

*Для демонстрации приводим клиническое наблюдение с пациенткой С. 45 лет. С/п АТП от 1994 г., трансплантатэктомии, повторной АТП от 1996 года. Исходный уровень креатинина составлял 140 мкмоль/л. Во время стентирования дистального отдела правой коронарной артерии возник синдром «no-reflow» с развитием ОИМ, кардиогенного шока, ДВС-синдром, полиорганной недостаточностью (миокардиальная, дыхательная, печеночная, метаболические нарушения). Проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация*

Таблица 7

**Характеристика групп пациентов в зависимости от исходного уровня креатинина**

	Группа А (37 ЧТКА)	Группа Б (17 ЧТКА)
Креатинин до ЧТКА, мкмоль/л	135 ± 28,9	250,6 ± 57
Креатинин после ЧТКА, мкмоль/л (1–2 суток)	150,7 ± 43,2	281,9 ± 83,8
ΔCr, мкмоль/л	15,7	31,3
ΔCr, %	11,6	12,5
p	> 0,05	> 0,05
Креатинин через 12 месяцев, мкмоль/л	126,5 ± 19,8	221,6 ± 16
Кол-во контраста, мл	502,2 ± 183,5	446,4 ± 126,2
Время ЧТКА, мин	83,5 ± 22,6	86,4 ± 26,4

Примечание. Группа А – с исходным креатинином до 200 мкмоль/л. Группа Б – с исходным креатинином более 200 мкмоль/л. ΔCr – разность концентрации креатинина между исходным значением и его величиной после вмешательства. ΔCr% – отношение величины изменения к исходному значению креатинина.

*в течение 7 суток после ЧТКА, инфузия добутрекса. На третьи сутки в связи с признаками ОПН налажена продленная вено-венозная гемофильтрация, которая продолжалась 10 суток. Проводимое лечение в реанимационном отделении в течение 28 дней оказалось эффективным, больная переведена в отделение. При этом выделительная функция ПТ сохранялась первые двое суток нахождения в реанимационном отделении, и уровень креатинина колебался от 140 до 160 мкмоль/л. В дальнейшем функция ПТ оставалась стабильной.*

**ВЫВОДЫ**

1. Использование контрастного вещества в среднем количестве 500 мл (200–1200 мл) при проведении ЧТКА не приводит к развитию контраст-индуцированной нефропатии трансплантата, о чем свидетельствует отсутствие выраженной динамики креатинина в первые двое суток и через 12 месяцев после ангиопластики.
2. Коронарография и коронарная ангиопластика являются безопасными процедурами и могут быть широко и своевременно применяться у пациентов ИБС после ТП.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Ким И.Г.* Клиническая трансплантология почки: нефрологические аспекты, роль заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности // Очерки клинической трансплантологии. М., 2009. С. 107–174.



2. *Шумаков В.И., Томилина Н.А, Ким И.Г. и др.* Ишемическая болезнь сердца после трансплантации почки: эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. № 11.
3. *Ким И.Г., Честухин В.В., Казаков Э.И. и др.* Эффективность хирургического лечения ишемической болезни сердца у реципиентов почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2007. № 6.
4. *Aakhus S., Wideroe T.E.* Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant recipients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. P. 648–654.
5. *Kahan B., Ponticelli C.* Cardiovascular disease and its causes // *Principles and practice of renal transplantation.* London. 2000. P. 589–614.
6. *Kasiske B., Guijarro C., Massy Z. et al.* Cardiovascular disease after renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996. Vol. 7. P. 158–165.
7. *Hemmelgarn B.R., Ghali W.A., Quan H. et al.* Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 37. P. 64–72.
8. *Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. et al.* Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography. The RECOVER study: a randomized control trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 924–930.
9. *Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnic B.R.* Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus // *Kidney Int.* 1994. Vol. 45. P. 259–265.
10. *Barrett B.J., Parfrey P.S.* Preventing nephropathy induced by contrast medium // *N. Eng. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 379–386.
11. *Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. et al.* Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. 143 p.
12. *Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al.* Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int.* 1995. Vol. 45. 254 p.
13. *Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S. et al.* Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. 149 p.

## ПАРЦИАЛЬНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ePTFE-ПРОТЕЗАМИ С УГЛЕРОДНЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ СИНДРОМЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Поршенников И.А.<sup>1, 2</sup>, Марченко А.В.<sup>2</sup>, Ким И.Н.<sup>2</sup>, Быков А.Ю.<sup>2</sup>, Григоров Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава, Новосибирск

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

В статье представлен первый опыт использования политетрафторэтиленовых протезов с углеродным покрытием для парциального портосистемного шунтирования у трех пациентов с циррозом печени. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования данных протезов в мезентерикокавальной позиции в качестве долгосрочного моста к трансплантации печени у пациентов с рефрактерным к эндоскопическому лечению варикозом вен гастроэзофагеального коллектора. В кратком литературном обзоре рассмотрены различные варианты коррекции синдрома портальной гипертензии, обсуждена роль шунтирующих вмешательств в эпоху трансплантации печени.

*Ключевые слова:* цирроз печени, портальная гипертензия, парциальный портосистемный шунт

## PARTIAL PORTOSYSTEMIC SHUNTING BY CARBON-COATED ePTFE GRAFTS FOR PORTAL HYPERTENSION IN CIRRHOTIC PATIENTS

Porshennikov I.A.<sup>1, 2</sup>, Marchenko A.V.<sup>2</sup>, Kim I.N.<sup>2</sup>, Bykov A.Yu.<sup>2</sup>, Grigorov E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

We present our first experience gained in use of polytetrafluoroethylene carbon-coated grafts for partial portosystemic shunting in three cirrhotic patients. The results obtained indicate that these grafts in mesocaval position can function as a long-term «bridge» to hepatic transplantation in patients with uncontrolled gastroesophageal varices. The different options of portal hypertension treatment and the current role of shunting procedures in the era of liver transplantation are discussed in short literature review.

*Key words:* hepatic cirrhosis, portal hypertension, partial portosystemic shunt

### ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение из варикозно расширенных вен (ВРВ) верхних отделов пищеварительного тракта является одним из наиболее опасных осложнений цирроза печени. Примерно у 30% пациентов первый эпизод кровотечения случается в первые два года после выявления варикоза, при этом смертность варьирует в пределах 30–50% и достигает 70% при рецидивах [6]. С момента введения в клиническую

практику в середине 40-х годов прошлого столетия и до недавнего времени портосистемное шунтирование оставалось фактически единственным эффективным способом контроля и профилактики варикозных кровотечений. На сегодняшний день спектр возможностей для коррекции синдрома портальной гипертензии и его клинических проявлений включает фармакотерапию, эндоскопические, эндоваскулярные и хирургические вмешательства,

Статья поступила в редакцию 14.02.10 г.

**Контакты:** Поршенников Иван Анатольевич. Отделение сосудистой хирургии.

Тел. (383) 315-99-34, e-mail: porshennikov@mail.ru

а активно развивающаяся трансплантация печени стала в настоящее время основным и единственным радикальным методом лечения пациентов с циррозом печени. Принимая во внимание последнее, принято считать, что хирургическим портосистемным шунтам отводится роль профилактики кровотечений у больных с хорошей функцией печени [6, 11]. Однако существует довольно большая группа пациентов, которые не могут быть включены в лист ожидания донорской печени или, находясь в нем, имеют плохо контролируемые рецидивирующие кровотечения [8].

Портосистемное шунтирование является более эффективным видом коррекции портальной гипертензии и профилактики кровотечений по сравнению с разобщающими операциями и эндоскопическими процедурами (лигирование и склеротерапия), однако может иметь существенные негативные проявления в виде прогрессирования печеночной недостаточности и развития печеночной энцефалопатии. Идея так называемого парциального портосистемного шунтирования была впервые предложена Н. Bismuth и соавт. в 1966 году [5]. Она заключается в том, что «идеальный портокавальный анастомоз» должен обеспечивать достаточное снижение портального давления для предупреждения пищеводных кровотечений и в то же время сохранять его выше нормальных значений для обеспечения портальной перфузии печени. Эффективная клиническая реализация данной концепции удалась I.J. Sarfeh и соавт., которые популяризировали портокавальные шунты малого диаметра сосудистыми протезами, в 1986 году [13]. Появление протезов из политетрафторэтилена (ePTFE) минимизировало частоту ранних тромбозов шунтов, которая все же составляет от 4 до 16% [1, 3]. В настоящее время появились ePTFE-протезы, внутренняя поверхность которых импрегнирована углеродом с целью снижения агрегации тромбоцитов, что позволило улучшить показатели проходимости артериальных шунтов из данного материала [2].

В статье представлен наш первый опыт портосистемного шунтирования с использованием протезов данного типа в портокавальной и мезентерикокавальной позиции у трех пациентов с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени. Подобных наблюдений в мировой литературе мы не встретили.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

1. Пациентка С., 49 лет, наблюдается нами с марта 2007 года. В 2005 г. был установлен диагноз криптогенного цирроза печени, в октябре 2006 г., феврале и марте 2007 г. трижды имели место кровотечения из ВРВ пищевода, остановленные

консервативными мероприятиями в условиях ЦРБ по месту жительства. В марте 2007 г. больная обследована в гастроэнтерологическом отделении ГНОКБ, тогда же было выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода в связи с их расширением до IV ст. (по классификации К.Ж. Raquet [9]). Через три недели после выписки пациентка поступила в хирургическое отделение ЦРБ по месту жительства с клинической картиной профузного кровотечения из ВРВ пищевода, которое было остановлено баллонной тампонадой. В течение 7 суток – трижды рецидивы кровотечения с декомпенсацией печеночной недостаточности, после последнего рецидива отсутствие гемостаза на фоне баллонной тампонады с темпом кровопотери 50–100 мл/час. После консультации по линии санавиации мы приняли решение о выезде в ЦРБ (450 км от Новосибирска). При осмотре больной на месте: состояние очень тяжелое, явления энцефалопатии, пульс 100 в мин. АД 100/60 мм рт. ст. без вазопрессорной поддержки, иктеричность кожного покрова и склер, живот увеличен в объеме за счет ненапряженного асцита, при пальпации мягкий, печень – по краю реберной дуги, край ее закруглен, плотный, селезенка +2 см из-под реберной дуги, ректально – мелена. Гемоглобин 65 г/л, эритроциты  $2,5 \times 10^{12}/л$ , гематокрит 0,23, билирубин 112 мкмоль/л, альбумин 22,5 г/л, протромбиновое отношение 1,80. Установлен диагноз: «Криптогенный цирроз печени. Child-Pugh C(12). Синдром портальной гипертензии. ВРВ пищевода IV ст., осложненное рецидивирующими кровотечениями. Продолжающееся кровотечение на фоне баллонной тампонады. Кровопотеря тяжелой степени». Была предпринята попытка эндоскопического гемостаза посредством лигирования, оказавшаяся безуспешной, вновь установлен зонд Блэкмора. В данной ситуации мы приняли решение о портосистемном шунтировании по жизненным показаниям. В экстренном порядке 30.03.2007 выполнено Н-образное мезентерикокавальное шунтирование ePTFE-протезом IMPRA Carboflo 8 мм. Объем интраоперационной кровопотери составил 200 мл. Больная экстубирована через 36 часов, зонд Блэкмора удален через 48 часов после вмешательства. В послеоперационном периоде пациентка получала компоненты крови, альбумин, лактулозу, верошпирон 100 мг/сут, фраксипарин 0,6 мл/сут, квамател 40 мг/сут, гепа-мерц 20 г/сут. Выписана в стабильном состоянии на 14-е сутки. На момент написания статьи срок наблюдения составляет 2 года 10 месяцев, кровотечения не рецидивировали. При многократных контрольных эндоскопических исследованиях варикоз вен пищевода отсутствует. Проподимость верхней брыжеечной, воротной вен и шунта подтверждена данными МРТ (2007) и мезентерикоportoграфии (2009) (рис. 1). В насто-

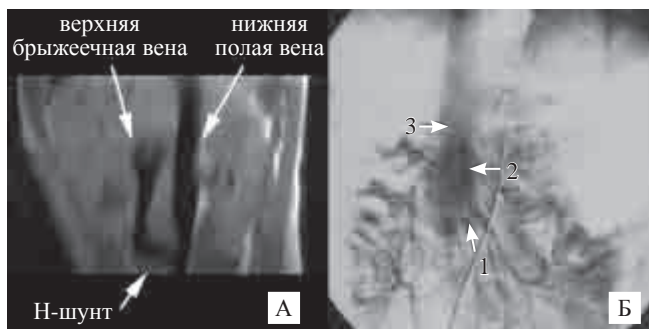


Рис. 1. МР-томография (А) и мезентерикопортография (Б) после Н-образного мезентерикокавального шунтирования. 1 – зона шунта, 2 – контрастирование верхней брыжеечной вены дистальнее шунта свидетельствует о его парциальном характере, 3 – переток контраста в нижнюю полую вену

ящее время класс печеночной недостаточности Child-Pugh B(7), MELD 8. В ноябре 2009 года обследована по программе реципиента печеночного трансплантата, включена в активный лист ожидания.

2. Пациент Г., 63 года, наблюдается нами по поводу цирроза печени с декабря 2007 г., когда впервые имел место эпизод кровотечения из ВРВ пищевода. В последующем больной перенес более 10 тяжелых рецидивов кровотечения, с частотой 1–2 раза в месяц, несмотря на многократные процедуры эндоскопической коррекции (лигирование и склеротерапия). Ранее имели место употребления алкоголя в умеренных количествах, с 2007 г. – абстиненция. В очередной раз был госпитализирован в августе 2009 г. с клинической картиной состоявшегося кровотечения из ВРВ пищевода тяжелой степени. Первым этапом было выполнено эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода, при этом выявлено отсутствовавшее ранее ВРВ кардиально-го отдела желудка III ст. После стабилизации со-

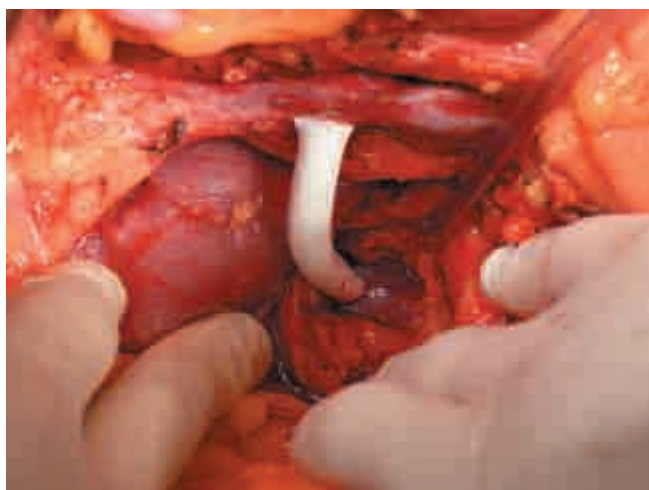


Рис. 2. Интраоперационная фотография Н-образного мезентерикокавального шунта

стояния, коррекции анемии выполнены КТ и мезентерикопортография, визуализированы проходимые верхняя брыжеечная, селезеночная вены, проходимый основной ствол воротной вены с тромбозом ее бифуркации и внутривенных ветвей. Диагноз: «Цирроз печени токсической этиологии. Child-Pugh B(7). MELD 7. Тромбоз бифуркации и внутривенных ветвей воротной вены. Синдром портальной гипертензии. ВРВ пищевода IV ст., ВРВ желудка III ст.» Сопутствующая патология – сахарный диабет 2-го типа с инсулиновой недостаточностью. В связи с частыми рецидивами кровотечений из ВРВ, появлением ВРВ пищевода, неэффективностью этапного эндоскопического лечения с целью коррекции портальной гипертензии решено выполнить портосистемное шунтирование в варианте Н-образного мезентерикокавального шунтирования. Вид шунта выбран с учетом возможной предстоящей ортотопической трансплантации печени, для осуществления которой целесообразно избежать диссекции элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, сохранить интактным основной ствол воротной вены и обеспечить возможность устранения портосистемного сброса для эффективной портальной реперфузии трансплантата. 02.09.2009 выполнено Н-образное мезентерикокавальное шунтирование ePTFE-протезом IMPRA Carboflo 8 мм (рис. 2). Исходное портальное давление составило 27 мм рт. ст., после пуска кровотока по шунту снизилось до 11 мм рт. ст. Интраоперационная кровопотеря минимальная, в пределах 100 мл. Экстубирован через 6 часов пос-



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография после мезентерикокавального шунтирования. 1 – селезеночная вена, 2 – нижняя брыжеечная вена, 3 – верхняя брыжеечная вена, 4 – нижняя полая вена, 5 – функционирующий шунт

ле вмешательства. В раннем послеоперационном периоде отмечено прогрессирование печеночной недостаточности, нарастание асцита, энцефалопатии, что потребовало проведения 1 сеанса плазмообмена. На фоне интенсивной терапии, включавшей свежезамороженную плазму, диуретики, лактулозу, гепа-мерц, прокинетики,  $H_2$ -блокаторы, состояние стабилизировалось и значительно улучшилось. Выписан на 20-е сутки после вмешательства в удовлетворительном состоянии. За время, прошедшее с момента операции, кровотечения не рецидивировали, при контрольной эзофагогастродуоденоскопии: ВРВ пищевода I ст., ВРВ желудка нет. Пройодимость шунта подтверждена данными МСКТ (рис. 3). Пациент находится в активном листе ожидания трансплантации печени.

3. Пациентка З., 61 год, наблюдается нами с июля 2009 года. Диагноз: «Криптогенный цирроз печени. Child-Pugh A(6). MELD 3. Синдром портальной гипертензии. ВРВ пищевода II ст., ВРВ желудка IV ст., осложненное рецидивирующими кровотечениями». Пациентка госпитализирована в октябре 2009 года с клинической картиной состоявшегося кровотечения из ВРВ гастроэзофагеального коллектора тяжелой степени, при эндоскопическом исследовании выявлены ВРВ пищевода II ст. и ВРВ желудка IV ст. За предшествующие 2 месяца больной выполнено 4 процедуры эндоскопического лигирования ВРВ, несмотря на это, произошли 3 рецидива кровотечения. В связи с неэффективностью этапного эндоскопического лечения, локализацией варикоза в желудке с целью коррекции портальной гипертензии решено выполнить портосистемное шунтирование. Пациентка не рассматривалась как кандидат в лист ожидания трансплантации печени, поэтому в качестве варианта декомпрессии мы запланировали парциальный Н-образный портокавальный шунт. 30.10.2009 выполнено Н-образное портокавальное шунтирование протезом IMPRA Carboflo 8 мм (рис. 4). Для обеспечения технической возможности манипуляций с элементами печеночно-двенадцатиперстной связи в связи с большими размерами желчного пузыря при отсутствии признаков билиарной гипертензии нам пришлось выполнить холецистэктомию. Исходное портальное давление составило 24 мм рт. ст., после пуска кровотока по шунту снизилось до 11 мм рт. ст. Объем интраоперационной кровопотери составил 200 мл. В ближайшем послеоперационном периоде отмечены явления печеночной энцефалопатии, что потребовало продленной ИВЛ (в течение 3 суток) и проведения 1 сеанса плазмообмена. Пациентка получала терапию, аналогичную описанной в предыдущем наблюдении. Выписана в удовлетворительном состоянии на 19-е сутки после вмешательства. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии от-



Рис. 4. Интраоперационная фотография Н-образного портокавального шунта, общий желчный проток отведен кверху.

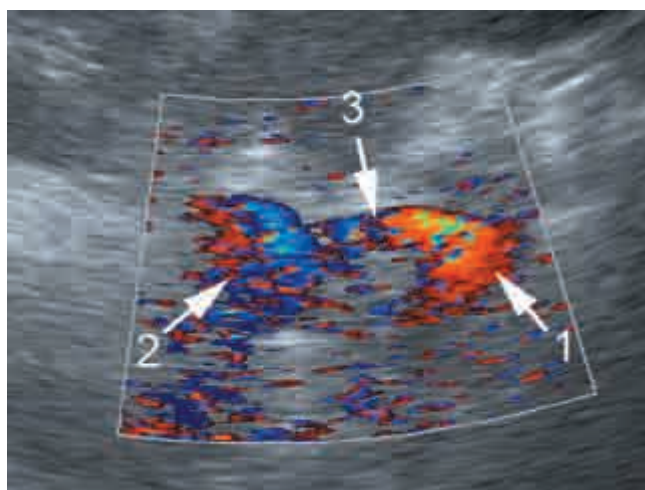


Рис. 5. Ультразвуковое дуплексное сканирование после портокавального шунтирования. 1 – воротная вена, 2 – нижняя полая вена, 3 – функционирующий шунт

мечена полная редукция ВРВ. Пройодимость шунта подтверждена данными ультразвукового дуплексного сканирования (рис. 5). С момента операции кровотечения не рецидивировали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основой современной концепции портосистемного шунтирования при циррозе печени является условие обеспечения эффективного контроля кровотечений при сохранении гепатопетального кровотока с учетом возможной трансплантации печени [8]. Эффективный контроль кровотечений обеспечивают все типы шунтов: неселективные, селективные и парциальные. Серьезным негативным последствием неселективного шунтирования является высокая частота тяжелой печеночной недостаточности и энцефалопатии вследствие полного прекращения пор-

тальной перфузии печени [9]. Селективные шунты (дистальный спленоренальный шунт Warren'a и гастрокавальный шунт Inokuchi) позволяют обеспечить декомпрессию гастроэзофагеального коллектора и сохранить гепатопетальный кровоток. Однако в ряде работ было показано, что с течением времени эти шунты теряют селективность, так как сохраняющаяся гипертензия в мезентериальном бассейне приводит к деривации кровотока по венам в стенке желудка, что может сопровождаться их значительным расширением [4, 7]. Теория парциального шунтирования основана на заключении, что кровотечения из ВРВ не развиваются при портосистемном градиенте менее 12 мм рт. ст. [14]. Цель снижения градиента ниже этого критического значения, но выше уровня, достаточного для сохранения притока питающей печень крови по воротной вене, может быть достигнута использованием синтетических Н-вставок диаметром 8–10 мм. [13]. Важно, что диаметр таких сообщений не увеличивается с течением времени, как это может происходить с портокавальными анастомозами. Многие авторы продемонстрировали хорошую редукцию портального давления, сохранение гепатопетального кровотока, низкую частоту послеоперационной энцефалопатии и удовлетворительную проходимость при использовании шунтов из ePTFE [1, 3]. Роль декомпрессивной хирургии портальной гипертензии была несколько пересмотрена с появлением трансюгулярного внутриворотного портосистемного шунтирования (TIPS). Однако, являясь малоинвазивной процедурой и имея несколько лучшие показатели ранней послеоперационной летальности по сравнению с парциальными шунтами, TIPS сопровождается значимо более частым развитием постшунтовой энцефалопатии, тромбозов и рецидивов кровотечений [8, 11]. В 2005 году A. Rosemurgy и соавт. опубликовали результаты 10-летнего рандомизированного исследования результатов TIPS в сравнении с Н-образным портокавальным шунтированием [12]. Авторы сделали следующие выводы: 1) для пациентов с печеночной недостаточностью Child-Pugh A-B или MELD <14 необходимо использовать Н-образные портокавальные шунты; 2) у пациентов с Child-Pugh C или MELD  $\geq$ 14, которым не предполагается трансплантация печени, Н-образные шунты могут облегчить течение портальной гипертензии с относительным сохранением ресурсов печени; 3) у пациентов с Child-Pugh C или MELD  $\geq$ 14, которым в течение ближайших месяцев предполагается выполнить трансплантацию печени, необходимо использовать TIPS; 4) если по социальным соображениям возможности наблюдения за функцией TIPS или перспективы трансплантации маловероятны, необходимо использовать парциальные шунты; 5) TIPS хорошо подходит па-

циентам, у которых нежелательно выполнение открытого вмешательства (множественные лапаротомии в анамнезе, ожирение, тяжелая сопутствующая патология).

Необходимо отметить, что при ведении пациентов с портальной гипертензией вследствие цирроза печени мы придерживаемся максимально консервативной тактики. Так, за промежуток времени, в течение которого мы наблюдали описанные в статье случаи, нами была выполнена 241 процедура эндоскопической коррекции ВРВ у 130 больных с портальной гипертензией цирротической этиологии. Лишь у троих из них (2,31%) возникла необходимость выполнения шунтирования в связи с рефрактерным к эндоскопическому лечению варикозом вен гастроэзофагеального коллектора и рецидивирующими кровотечениями. При выборе вида портальной декомпрессии мы стремились к шунтированию, которое избавило бы пациентов от кровотечений, не усугубив исходную печеночную недостаточность. На наш взгляд, парциальные Н-образные шунты наиболее подходят для этих целей. Действительно, ни один из трех больных не имеет в отдаленном послеоперационном периоде постшунтовой энцефалопатии, более того, в настоящее время двое из них занимаются научной и преподавательской деятельностью. Внеанатомический характер и относительно невысокая скорость кровотока по таким шунтам создают условия для развития их тромбозов. Принимая во внимание эти факторы, мы использовали ePTFE-протезы с атромбогенным углеродным покрытием и не зафиксировали развития их тромбозов даже в мезентерикокавальной позиции, где имплантированы более длинные фрагменты. Наконец, считаем целесообразным подчеркнуть необходимость прогнозирования возможности трансплантации печени. У двух пациентов, которые включены в лист ожидания, мы выполнили мезентерикокавальное шунтирование, стараясь избежать диссекции тканей подпеченочного пространства и печеночно-двенадцатиперстной связки, чтобы не создать технических проблем с выделением воротной вены и подпеченочного отдела нижней полой вены при трансплантации. Обязательным условием трансплантации печени является разобщение портосистемного шунта для обеспечения адекватной портальной перфузии трансплантата. Дополнительным преимуществом мезентерикокавальных шунтов является то, что такая позиция делает возможным их разобщение непосредственно перед портальной реперфузией трансплантата, тогда как гепатэктомия проходит в условиях функционирующего шунта, при невысоких цифрах портального давления, что может существенно уменьшить интраоперационную кровопотерю [8].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adam R., Diamond T., Bismuth H. Partial porta-caval shunt: renaissance of an old concept // *Surgery*. 1991. Vol. 111. P. 610–616.
2. Bacourt F. Prospective randomized study of carbon-impregnated polytetrafluoroethylene grafts for below-knee popliteal and distal bypass: results at 2 years // *Ann. Vasc. Surg.* 1997. Vol. 11. P. 596–603.
3. Batignani G., Vizzutti F., Rega L. et al. Small diameter H-graft porta-caval shunt performed at different stages of liver disease // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2004. Vol. 3. P. 516–521.
4. Belghiti J., Grenier P., Nouel O. et al. Long-term loss of Warren's shunt selectivity. Angiographic demonstration // *Arch Surg.* 1981. Vol. 116. P. 1121–1124.
5. Bismuth H., Moreaux J., Hepp J. L'anastomose spléno-rénale centrale dans le traitement de l'hypertension portale // *Ann. Chir.* 1966. Vol. 20. P. 1441–1445.
6. Bosch J., Abraldes J.G., Groszmann R. Current management of portal hypertension // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. P. S54–S68.
7. Castaing D., Adam R., Azoulay D. *Chirurgie du foie et de l'hypertension portale*. Paris: Masson, 2006.
8. Hillebrand D.J., Kojouri K., Cao S. et al. Small-diameter portacaval H-graft shunt: a paradigm shift back to surgical shunting in the management of variceal bleeding in patients with preserved liver function // *Liver Transpl.* 2000. Vol. 6. P. 459–465.
9. Klempnauer J., Schrem H. Review: surgical shunts and encephalopathy // *Metab. Brain Dis.* 2001. Vol. 16. P. 21–25.
10. Paquet K.J. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices – a prospective controlled randomized trial // *Endoscopy*. 1982. Vol. 14. P. 4–5.
11. Rosemurgy A.S., Serafini F.M., Zweibel B.R. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial // *J. Gastrointest. Surg.* 2000. Vol. 4. P. 589–597.
12. Rosemurgy A.S., Bloomston M., Clark W.C. et al. H-graft portacaval shunts versus TIPS: ten-year follow-up of a randomized trial with comparison to predicted survivals // *Ann. Surg.* 2005. Vol. 241. P. 238–246.
13. Sarfeh I.J., Rypins E.B., Mason G.R. A systematic appraisal of portacaval H-graft diameters. Clinical and hemodynamic perspectives // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 204. P. 356–363.
14. Vorobioff J., Groszmann R.J., Picabea E. et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study // *Gastroenterology*. 1996. Vol. 111. P. 701–709.

## РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА ПОСТОЯННОМ СОСУДИСТОМ ДОСТУПЕ ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА

*Лотц В.И., Осипов Л.Е., Сергеев В.Н.*

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

Наличие у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью длительно функционирующего, обеспечивающего все требования современного гемодиализа, постоянного сосудистого доступа жизненно необходимо. Авторы на большом клиническом материале провели анализ сроков функционирования артериовенозных фистул после реконструктивно-восстановительных операций у 56 больных. Проведение реконструктивных операций на артериовенозной фистуле позволяет увеличить длительность функционирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа в среднем на два года.

*Ключевые слова: артериовенозная фистула, гемодиализ, сосудистый доступ*

## RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE PERMANENT VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS

*Lotts V.I., Osipov L.E., Sergeev V.N.*

Regional clinical hospital  
Center of kidney transplantation, Kemerovo

In patients with end stage renal failure it is vitally necessary to have permanent long functioning vascular access, providing all requirements of modern hemodialysis. Authors have evaluated the terms of functioning of arteriovenous fistulas after operations at 56 patients. Undertaking reconstructive operation on arteriovenous fistula allows to enlarge duration of the permanent vascular access function for two years in average.

*Key words: arteriovenous fistula, hemodialysis, vascular access*

### ВВЕДЕНИЕ

В России за последние годы произошли значительные изменения в области лечения хроническим гемодиализом, и хотя показатель обеспеченности заместительной почечной терапией еще низок, ежегодно количество пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), получающих лечение программным гемодиализом, увеличивается. Так, по данным отчета Российского диализного общества «О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг.», получают лечение гемодиализом 11 864 больных с ТХПН – 82,7 на 1 млн населения России, прирост 15% по сравнению с

2004 г. [1] В Кузбассе на лечении регулярным гемодиализом находятся 118 больных с ТХПН – 41,3 на 1 млн населения.

Увеличение количества пациентов, нуждающихся в формировании постоянного сосудистого доступа (ПСД), сроков их нахождения на лечении хроническим гемодиализом увеличивает объем необходимых первичных и реконструктивных оперативных вмешательств с целью поддержания потенциала имеющегося сосудистого доступа.

Исключительно за счет применения гемодиализа в течение многих лет не только может поддерживаться жизнь пациентов, но и достигается их полная медицинская, а нередко социальная и трудовая реабилитация [3]. Адекватная гемодиализная терапия

*Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.*

**Контакты:** Лотц Виктор Иванович, врач-хирург отделения диализа ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница».

**Тел.** (3842) 396516, **e-mail:** profkom2007@rambler.ru



больного, страдающего ТХПН, требует постоянно-го внимания к функционированию постоянного сосудистого доступа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За двадцатилетний промежуток времени проведен анализ развития дисфункции ПСД при лечении 451 больного с терминальной хронической почечной недостаточностью регулярным программным гемодиализом. Возраст больных варьировал от 14 до 82 лет и составил в среднем  $35,66 \pm 0,47$  года. Мужчин 278 (61,6%), женщин 173 (38,4%). Ведущей причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности был хронический гломерулонефрит – 400 случаев (88,7%), врожденная патология – 32 случая (7,1%), прочая патология – 19 случаев (4,2%). Всего проведено 472 операции по формированию ПСД, средняя длительность функционирования всех сформированных АВФ составила  $34,3 \pm 1,91$  месяца.

В 472 случаях сформированных АВФ зафиксировано 63 (13,35%) осложнения, потребовавшие их коррекции: тромбоз АВФ – 32 случая; стеноз АВФ – 18 случаев; развитие аневризмы АВФ – 6 случаев; синдром венозной гипертензии кисти – 4 случая; нагноение с развитием эрозивного кровотечения – 3 случая.

Виды проводимых операций:

- тромбэктомия с формированием нового сосудистого анастомоза по типу «конец в конец»;
- проксимальная реконструкция АВФ;
- формирование дополнительного соустья в проксимальной части АВФ с применением интактной вены;
- реконструкция АВФ с использованием аутовены (большой подкожной вены бедра или голени).

Для диагностики дисфункции АВФ помимо клинических методов использовали проведение ангиографии и ультразвуковой доплерометрии (УЗДМ) АВФ. Изучение гемодинамических характеристик артериовенозной фистулы проводилось на ультразвуковом сканере Hawk 2102 с частотой датчика 9–12 МГц (производство Дания). Данный вид исследования внедрен и применяется в клинике с 2001 г., обследовано 33 пациента с АВФ. Доплеровским ультразвуковым исследованием проводилось определение размеров, объемной скорости артериального кровотока, до анастомоза АВФ, в зоне анасто-

моза и после анастомоза; наличие стенозирования, аневризматических расширений и дополнительных наложений на стенках АВФ.

Статистическая обработка осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., 2000).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При развитии дисфункции ПСД или его тромбоза у 56 пациентов проведены 63 реконструктивно-восстановительные операции на АВФ, что позволило увеличить длительность функционирования ПСД в среднем на  $21,1 \pm 3,9$  месяца у всей группы оперированных больных, а у больных, находившихся на лечении в отделении более года, – на  $33,1 \pm 0,4$  месяца (табл. 1).

Основной принцип, определяющий нашу хирургическую тактику при развитии тромбоза ПСД любого вида, состоит в максимально возможном сохранении потенциала этого доступа путем раннего выполнения корригирующего или реконструктивного хирургического вмешательства.

Такой подход обоснован следующими положениями:

- отсутствие необходимости создания временного сосудистого доступа (имплантация артериовенозного шунта, постановка 2-просветного катетера);
- возможность использования имеющегося сосудистого доступа для осуществления сеансов гемодиализа немедленно после реконструктивно-восстановительной операции;
- сохранение других интактных поверхностных вен для возможного последующего формирования нового сосудистого доступа.

При тромбозе (стенозе) дистальной АВФ (на уровне нижней или средней трети предплечья) нами и другими авторами [2] применяется тромбэктомия с одновременным формированием нового сосудистого соустья посредством проксимальной реконструкции АВФ с использованием уже «созревших» артерии и вены проксимальнее предыдущего сосудистого анастомоза.

Целесообразность такого подхода обусловлена следующими аспектами: оперативное вмешательство обычно не представляет технических трудностей; используются уже «созревшие» дилатиро-

Таблица 1

**Длительность функционирования АВФ после реконструктивно-восстановительных операций, мес.**

Группа	Количество	М	ДИ–95	ДИ+95	Минимум	Максимум	δ	m
Все больные	56	21,1	13,36	28,93	0,4	132,0	29,1	3,9
У больных более года	34	33,1	21,83	44,27	0,77	132,0	5,51	0,40

ванные артериализованная вена и вениализованная артерия, что позволяет сформировать сосудистый анастомоз адекватного диаметра; исключается возможность повторного тромбоза в случае имевшего место стеноза сосудистого соустья.

Техника операции мало отличается от той, что применяется при формировании дистальных АВФ. Хирургический доступ к артерии и вене осуществляется путем двух линейных разрезов кожи и подкожной клетчатки на 1–2 см проксимальнее предыдущих послеоперационных рубцов. Производится выделение и мобилизация артерии и вены с перевязкой и пересечением их притоков на протяжении. Дистальные участки артерии и вены перевязываются, сосуды берутся на турникеты, на проксимальные части накладываются сосудистые зажимы типа «бульдог», сосуды пересекаются. В дальнейшем необходимо обратить внимание на некоторые принципиальные моменты. Обнаруженный в просвете вены тромб извлекается либо посредством применения катетера Fogarty, либо путем выдавливания нажатием на мягкие ткани предплечья в проекции фистульной вены в дистальном направлении. Получение ретроградного кровотока по фистульной вене и прием ею без сопротивления гепаринизированного физиологического раствора свидетельствуют об эффективности проведенной процедуры, удовлетворительной проходимости вены и отсутствие препятствия кровотоку при формировании «новой» АВФ. Тромб из артерии удаляется за счет естественной объемной скорости кровотока; просвет артерии заполняется гепаринизированным физиологическим раствором. С учетом увеличенного диаметра анастомозируемых сосудов для профилактики возможных осложнений (увеличение сердечной недостаточности, формирование аневризмы фистульной вены, развитие синдрома «обкрадывания») просвет соустья не должен превышать 5–6 мм. В дальнейшем ход операции не отличается от общепринятых правил. При стенозе анастомоза суть операции за-

ключается в резекции стенозированного участка, и создание нового сосудистого соустья более проксимально. При развитии стеноза проксимальной части АВФ, а вследствие этого аневризмы, нами используется методика создания дополнительного анастомоза дистальнее места стеноза за счет интактных вен с их транспозицией, таких операций выполнено четыре. При большом участке стеноза АВФ нами применяется методика замены стенозированного участка аутовеной. Для этого оперативным путем вначале производится забор большой подкожной вены бедра или голени, затем анастомозирование ее «конец в конец» с неизменным участком артерии и вены АВФ, минуя стенозированный отдел; таких операций выполнено четыре с хорошим клиническим эффектом.

При недостаточной объемной скорости кровотока по АВФ, наличия синдрома венозной гипертензии на кисти, при ранее сформированных ПСД (по типу «бок вены в бок артерии» – 2 случая, «конец вены в бок артерии» – 2 случая) проведены операции по проксимальной реконструкции ПСД по типу «конец артерии в конец вены» и перевязка притоков анастомозированной вены вблизи зоны анастомоза. Проведение данной операции позволило сохранить и улучшить функцию ПСД, ликвидировать осложнения и дисфункцию.

При нагноении АВФ с развитием эрозивного кровотечения (3 случая) проведена перевязка АВФ и сформирован ПСД на другой конечности.

Рассматривая долгосрочность работы ПСД, для выявления и своевременной коррекции осложнений АВФ было проведено изучение объемной скорости кровотока в дистальной АВФ, выявление стенозов, аневризм с использованием ультразвуковой доплерометрии ПСД. В результате проведенного исследования выявлено, что диаметр артерии до анастомоза в среднем составлял  $4,19 \pm 0,18$  мм с объемной скоростью кровотока  $307,39 \pm 25,53$  мл/мин; в зоне анастомоза  $3,78 \pm 0,18$  мм и  $373,39 \pm 30,34$  мл/мин,

Таблица 2

**Диаметр сосудов АВФ, мм**

Диаметр	Количество	М	ДИ-95	ДИ+95	Минимум	Максимум	δ	m
До анастомоза	33	4,19	3,83	4,56	1,6	6,2	1,03	0,18
Анастомоз	33	3,78	3,41	4,14	1,7	6,0	1,02	0,18
После анастомоза	33	4,79	4,21	5,36	2,1	8,4	1,62	0,28

Таблица 3

**Объемная скорость кровотока по АВФ, мл/мин**

Объемная скорость	Количество	М	ДИ-95	ДИ+95	Минимум	Максимум	δ	m
До анастомоза	33	307,39	255,40	359,39	134	704	146,63	25,53
Анастомоз	33	373,39	311,60	435,18	149	966	174,26	30,34
После анастомоза	33	441,94	386,18	497,70	252	807	157,26	27,38

соответственно; диаметр вены после анастомоза с артерией  $4,79 \pm 0,28$  мм и объемной скоростью  $441,94 \pm 27,38$  мл/мин (табл. 2 и 3).

Таким образом, выявлена закономерность, что при увеличении диаметра сосудов объемная скорость кровотока по АВФ возрастает, в связи с этим диаметр анастомоза не должен превышать 5–6 мм. Проведение УЗДМ АВФ позволило выявить наличие аневризм с пристеночными тромбами в просвете сосуда, и проведенное медикаментозное лечение сохранило функцию ПСД. Данная методика позволила своевременно выявить в 6 случаях стенозы анастомозов до развития тромбоза, и проведенные реконструктивные операции на АВФ позволили сохранить имеющийся сосудистый доступ без перерыва в лечении и развития осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С целью сохранения долговременности функционирования постоянного сосудистого доступа, для профилактики или диагностики осложнений показано проведение ультразвуковой доплерометрии артериовенозной фистулы или ангиографии.

2. При развитии дисфункции постоянного сосудистого доступа показаны реконструктивно-восстановительные операции на артериовенозной фистуле с использованием по возможности нативных сосудов.
3. Проведение реконструктивно-восстановительных операций на артериовенозной фистуле позволяет увеличить длительность функционирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа более чем на два года и является существенным резервом сохранения потенциала имеющегося сосудистого доступа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бибков Ю.В., Томилина Н.А. О состоянии заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг.: Отчет по данным регистра Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 1. С. 6–73.
2. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. Тверь: Триада, 2004. 152 с.
3. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ. М.: Медицина, 1982. 278 с.

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ СИМУЛЬТАННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ИНФРАРЕНАЛЬНОЙ АОРТЫ ПРИ ЕЕ АНЕВРИЗМЕ И АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТА, НАХОДЯЩЕГОСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

*Колсанов А.В., Михайлов М.С., Яремин Б.И., Черновалов Д.А., Миронов А.А.*

Самарский центр трансплантации органов и тканей Клиники Самарского государственного медицинского университета

## SIMULTANEOUS INFRARENAL AORTIC PROSTHESIS IMPLANTATION AND RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENT ON PERITONEAL DIALYSIS

*Kolsanov A.V., Mikhaylov M.S., Yaremin B.I., Chernovalov D.A., Mironov A.A.*

Center of organ transplantation, Samara state medial University, Samara

Успехи заместительной почечной терапии приводят к тому, что в листах ожидания появляется все больше немолодых пациентов, имеющих большое количество сопутствующих заболеваний и осложнений основного заболевания. Это делает актуальной ситуацию, когда в листе ожидания трансплантации почки оказываются пациенты с аневризмами брюшной аорты. Артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена у этой категории больных делают подобное сочетание перспективно частым [1].

Вероятно, первый случай симультанного протезирования аорты и трансплантации почки, выполненный в 1972 году, был описан Cerilli с соавт. [13].

Piquet с соавт. описали два подобных случая успешных симультанных вмешательств в Hôpital de Conception, Marseille [10]. С 1980-го по 1989 год в госпитале Ротшильда в Париже были выполнены 407 трансплантаций почки, у 12 пациентов имела место аневризма брюшной аорты, по поводу чего у 2 было выполнено протезирование аорты до трансплантации, у 5 – после нее и у 5 пациентов – симультанно. Увеличения частоты осложнений при симультанной операции отмечено не было [9]. Схожие результаты получены из Огайо, где симультанно были прооперированы 7 человек за период с

1978-го по 1989 год [8]. С другой стороны, изучение способов противоишемической защиты почечного трансплантата при протезировании аорты после трансплантации отмечает высокий риск подобных вмешательств [7]. Анализируя данные литературы в 2002 г., Rampraloni с соавт. нашли описание только 20 симультанных операций [4]. Наконец, в 2003 г. Testa с соавт из Университета Иллинойса (Чикаго) сообщили об успешном случае симультанной трансплантации печени, почки и протезирования брюшной аорты [3]. Заслуживает интереса и опыт Института клинической и экспериментальной медицины (Прага, Чехия), в котором за 1997–2007 гг. симультанно прооперированы 14 пациентов [1]. Описания симультанной трансплантации почки и протезирования аорты в отечественной практике нам найти не удалось.

В Самарском центре трансплантации органов и тканей получен первый опыт симультанной трансплантации почки и протезирования аорты. *Пациент Я., 48 лет (и.б. № 18935/69), находившийся в листе ожидания трупной почки Самарского центра трансплантации органов и тканей, был госпитализирован с жалобами на снижение диуреза до 1000 мл/сут, слабость, боли в икроножных*

*Статья поступила в редакцию 04.12.09 г.*

**Контакты:** Колсанов Александр Владимирович, руководитель Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиники Самарского государственного медицинского университета, д. м. н., профессор. Тел. 8-927-202-71-15, e-mail: avkolsanov@mail.ru

мышцах, возникающие при ходьбе через 200–300 м. Считал себя больным с 1977 г., когда у него была выявлена аплазия левой почки, хронический пиелонефрит единственной правой почки. К 2006 г. – исход основного заболевания в терминальную хроническую почечную недостаточность, в связи с чем начата заместительная почечная терапия посредством постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Течение диализа сопровождалось развитием диализного перитонита в 2007 г., купированного консервативно. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась высокая артериальная гипертензия. При обследовании выявлено наличие веретеновидной аневризмы инфраренальной аорты – на УЗИ ниже устьев почечных артерий расширение аорты до 45 мм веретеновидной формы, с пристеночным тромбозом до 60% просвета, устья наружных подвздошных артерий не изменены (правое – 11 мм, левое – 13 мм). СКФ – 16 мл/мин (по MDRD). Решение о постановке в лист ожидания было принято на том основании, что операция протезирования аорты у пациента на фоне продолжающегося перитонеального диализа сопряжена с высоким риском инфицирования протеза, конверсия заместительной почечной терапии на хронический программный гемодиализ нежелательна из-за сохраняющейся артериальной гипертензии, а также с учетом положительного опыта таких операций в литературе. Во избежание проблем с противоишемической защитой трансплантата было принято решение запланировать именно simultанное вмешательство.

25.10.08 г. в Самарский центр трансплантации органов и тканей поступил донорский орган, подходящий пациенту по группе крови и системе антигенов HLA (HLA A 1/6). Трансплантат – левая почка от донора-трупа женщины 41 года, Maastricht III. Абсолютных противопоказаний к операции не выявлено. Больной взят в операционную. Анестезия – перидуральная в сочетании с внутривенным наркозом пропофолом.

Для уменьшения травматизма операции и для возможного разобщения ложа сосудистого протеза и ложа трансплантата от единого доступа типа Нагамацу было решено отказаться. Для доступа к аорте с целью изолировать ложе протеза от потенциально инфицированной при проведении перитонеального диализа брюшной полости был избран косой внебрюшинный разрез по Charles Rob. Слева послойно выделена брюшная аорта. С уровня на 1,5 см ниже почечных артерий определяется ее веретеновидное расширение диаметром до 6,5 см, до уровня бифуркации, протяженностью 10 см. Общие подвздошные артерии не изменены. Наложены зажимы на аорту ниже почечных артерий и обе общие подвздошные артерии. Нижняя брыже-

чная артерия окклюзирована, при ее пересечении ретроградного кровотока нет. Артерия перевязана. Просвет аорты вскрыт, выявлено значительное истончение ее стенки, до 1–2 мм. В расслоении передней стенки аорты – кашицеобразные атероматозные массы, в просвете аневризмы – тромботические массы. Аорта промыта. Поясничные артерии прошиты изнутри. Сформирован проксимальный внутренний анастомоз аорты с линейным сосудистым дакроновым протезом 16 мм. Дистальный внутренний анастомоз сформирован с бифуркацией аорты по типу «конец в конец» при помощи парашютных швов. После включения кровотока отмечается отчетливая пульсация подвздошных артерий. Во время наложения швов на первую рану начат оперативный доступ к ложу трансплантата по классической методике T.E. Starzl. Выделены подвздошные сосуды: внутренняя подвздошная артерия – дистально прошита, перевязана и пересечена, наружная подвздошная вена, длиной до 2 см. Из тройных стерильных пакетов в стерильный снег извлечена правая донорская почка. При ревизии ее на backtable выявлено, что помимо основной почечной артерии на аортальной площадке по Carrel имеется еще одна, предположительно нижнеполюсная артерия диаметром 4 мм, длиной 4 см, без площадки. С применением микрососудистой техники прецизионно наложен анастомоз этой артерии косо в бок с основным стволом почечной артерии промилеом 7-0. Ревизованы и отпрепарированы почечная вена и мочеточник трансплантата.

Наложены венозные анастомозы в бок вены трансплантата и наружной подвздошной вены промилеом 6-0. Под зажимом на почечной вене пущен кровоток по наружной подвздошной вене. Наложены артериальный анастомоз в конец той же нитью артерии трансплантата и внутренней подвздошной артерии. Пуск кровотока в трансплантате. Трансплантат равномерно окрасился в розовый цвет, приобрел нормальный тургор. Из мочеточника в большом количестве стала поступать моча. Пальпаторно оба артериальных ствола функционируют. Холодовая ишемия трансплантата составила 17 часов 10 минут.

Сформирован пузырьно-мочеточниковый анастомоз на мочеточниковом стенке Urecath 7,5F нитью PDS по антирефлюксной методике. Ложе трансплантата дренировано силиконовой трубкой, выведенной через контрапертуру.

После операции, по данным контрольного УЗИ, кровоток через протез аорты в норме, кровоток в трансплантате сохранен. Почасовой диурез 150–300 мл/ч. Начата иммуносупрессивная терапия по общепринятой схеме: индукция иммуносупрессии 20 мг симулекта + 750 мг метилпреднизолона, далее – циклоспорин (сандиммун неорал) 175 мг 2 раза

в сутки, селлсепт 1000 мг 2 раза в сутки, преднизолон внутрь 45 мг/сут.

На 2-е сутки развилась полиурия из трансплантата. На 4-е сутки переведен в отделение. Участков нарушения чувствительности около разрезов, атрофии мышц брюшной стенки, образования грыж у пациента не было. Через месяц – трансплантат функционирует, кровоток по сосудам трансплантата и протезу аорты удовлетворительный. Перитонеальный катетер на основной операции был сохранен для дренирования полости брюшины и к выписке удален.

Таким образом, анализ данных литературы и первый опыт симультанных операций на аорте и трансплантации почки в нашей стране позволяет сделать несколько предварительных выводов.

1. Наличие аневризмы брюшной аорты не является противопоказанием к трансплантации почки, а во многих случаях даже определяет необходимость ее выполнения.
2. Симультанная операция оптимальна технически и не приводит к повышению риска для пациента или развитию дополнительных осложнений.
3. Применение двух изолированных доступов – по Робу и Старзлу – позволяет изолировать ложе сосудистого протеза от возможно инфицированного мочой ложа почечного трансплантата, снижает травматизм операции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Matia I., Adamec M., Varga M. et al.* Aortoiliac reconstruction with allograft and kidney transplantation as a one-stage procedure. Long term results // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008. Vol. 35 (3). P. 353–357.
2. *Adamec M., Matia I., Janousek L., Fronek J., Bachle-da P., Lácha J., Viklický O.* Renal transplantation in patients with abdominal aortic aneurysm – a new surgical approach // *Transpl. Int.* 2004. Vol. 17 (10). P. 647–650.
3. *Testa G., Panaro F., Bogetti D. et al.* Simultaneous orthotopic liver and kidney transplant with repair of abdominal aortic aneurysm. Operative timing // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (8). P. 1036–1039.
4. *Pampaloni F., Sanchez L.J., Bencini L., Taddei G.* Simultaneous aortoiliac reconstruction and renal transplantation. Is it safe? // *Chir. Ital.* 2002. Vol. 54 (1). P. 115–120.
5. *Adamec M., Tosenovský P., Janousek L.* Simultaneous surgical repair of abdominal aortic aneurysm using fresh arterial allograft and renal transplantation // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001. Vol. 21 (5). P. 467–468.
6. *Sorcini A., Libertino J.A.* Vascular reconstruction in urology // *Urol. Clin. North. Am.* 1999. Vol. 26 (1). P. 219–234.
7. *Nussaume O., Gouny P., Bertrand P. et al.* Abdominal aortic aneurysms and kidney transplantation // *J. Mal. Vasc.* 1998. Vol. 23 (5). P. 354–357.
8. *Wright J.G., Tesi R.J., Massop D.W. et al.* Safety of simultaneous aortic reconstruction and renal transplantation // *Am. J. Surg.* 1991. Vol. 162 (2). P. 126–130.
9. *Gouny P., Lenot B., Decaix B. et al.* Aortoiliac surgery and kidney transplantation // *Ann. Vasc. Surg.* 1991. Vol. 5 (1). P. 26–31.
10. *Piquet P., Berland Y., Coulange C. et al.* Aortoiliac reconstruction and renal transplantation, staged or simultaneous // *Ann. Vasc. Surg.* 1989. Vol. 3 (3). P. 251–256.
11. *Gianello P., Squifflet J.P., Ponlot R. et al.* Simultaneous aortic prosthesis implantation and renal transplantation // *J. Chir. (Paris).* 1987. Vol. 124 (3). P. 157–160.
12. *O'Mara C.S., Flinn W.R., Bergan J.J., Yao J.S.* Use of a temporary shunt for renal transplant protection during aortic aneurysm repair // *Surgery.* 1983. Vol. 94 (3). P. 512–515.
13. *Cerilli J., Evans W.E., Vaccaro P.S.* Successful simultaneous renal transplantation and abdominal aortic aneurysmectomy // *Arch. Surg.* 1977. Vol. 112 (10). P. 1218–1219.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Перлин Д.В.<sup>1</sup>, Даренков С.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волгоградский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздравсоцразвития, Москва

В статье приведен клинический случай и обзор литературы радикального лечения инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов с ренальным трансплантатом. Описана техника выполнения операции. Результат свидетельствует об эффективности радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи при лечении инвазивного рака мочевого пузыря и возможности ее применения у пациентов после пересадки почки.

*Ключевые слова:* переходно-клеточный рак, трансплантация почки, радикальная цистэктомия, илеальный кондуит

## TREATMENT OF INVASIVE BLADDER CANCER IN PATIENT AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Perlin D.V.<sup>1</sup>, Darenkov S.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional hospital center of urology and nephrology, Volgograd

<sup>2</sup> State Scientific-Research Institute of Urology, Moscow

There are case report and literature review of the treatment recurrent bladder cancer after kidney transplantation. Radical cystectomy and Bricker ileal conduit was performed. Detailed operative technique is described. Radical cystectomy is an effective curative treatment for recurrent disease. Bricker ileal conduit is safe and feasible in renal transplant patients.

*Key words:* transitional cell carcinoma, renal transplant, radical cystectomy, ileal conduit

### ВВЕДЕНИЕ

Иммуносупрессивная терапия, получаемая пациентами после пересадки органов, существенно увеличивает риск возникновения онкологических заболеваний. Частота развития многих *de novo* опухолей существенно превышает таковую в общей популяции. Еще больший риск отмечается в отношении рецидива или прогрессии предшествующих онкологических заболеваний. Тем не менее принципиальные изменения в качестве жизни, получаемые в результате трансплантации по сравнению с программным диализом, создают условия для определенного компромисса в принятии решения о выполнении операции. Пациенты, приведенные в ренопривное состояние в результате радикального лечения рака почки составляют, по нашим данным, менее 1% больных, состоящих в листе ожидания. При этом уротелиальные опухоли составляют ме-

нее 10% злокачественных новообразований почки. Описаны лишь отдельные наблюдения рецидивов уротелиальных опухолей у ренопривных реципиентов почечных трансплантатов. Не выработано единой тактики лечения инвазивного рака мочевого пузыря после пересадки почки. Описаны лишь отдельные наблюдения лечения подобных случаев в зарубежной литературе [9, 10, 12, 16]. Ниже мы приводим собственное клиническое наблюдение выполнения радикальной операции реципиенту с рецидивным раком мочевого пузыря.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент П., 1953 г. р., поступил в клинику с диагнозом «рак мочевого пузыря  $T_2N_0M_0$ , ренопривное состояние, состояние после АТТП слева (1999 г.), сахарный диабет II типа, ИБС, стенокардия на-

Статья поступила в редакцию 26.02.10 г.

**Контакты:** Перлин Дмитрий Владиславович, д. м. н., главный врач. Тел. +7-927-527-74-04, e-mail: dvyperlin@mail.ru.

пряжения, ФК II, артериальная гипертензия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия, ОНМК (1996, 1998 гг.)».

В анамнезе: в 1980 г. пациенту выполнена нефрэктомия слева по поводу случайно выявленной сморщенной почки. При обследовании в 1998 г. выявлена обширная опухоль лоханки правой почки. Произведена нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря, пациенту начата заместительная терапия программным гемодиализом. В 1999 г. произведена трансплантация почки, функция трансплантата первичная. В 2003 г. при плановом обследовании выявлена опухоль мочевого пузыря, выполнена трансуретральная резекция (ТУР), гистологический диагноз: переходно-клеточный рак, диагноз T1G2. В 2003–2005 гг. при контрольных исследованиях неоднократно выявлялись рецидивы заболевания и производились ТУР мочевого пузыря.

По данным КТ (14.06.2006 г.): в мочевом пузыре по задней и правой стенке определяются множественные дефекты наполнения, на широком основании, общей протяженностью до 4,7 см и экзофитным компонентом до 1,8 см. Убедительных данных за инфильтрацию паравезикальной клетчатки не получено (рис. 1). Лимфатические узлы не увеличены, костно-деструктивных изменений не выявлено. Печень не изменена, деструктивных изменений не выявлено. При рентгенографии грудной клетки деструктивных изменений не выявлено.

Двадцатого июня 2006 г. пациенту выполнена цистоскопия, ТУР – биопсия мочевого пузыря: субтотальное поражение опухолью. Гистологическое заключение: переходно-клеточный рак умеренно-дифференцированный, прорастающий в подсли-

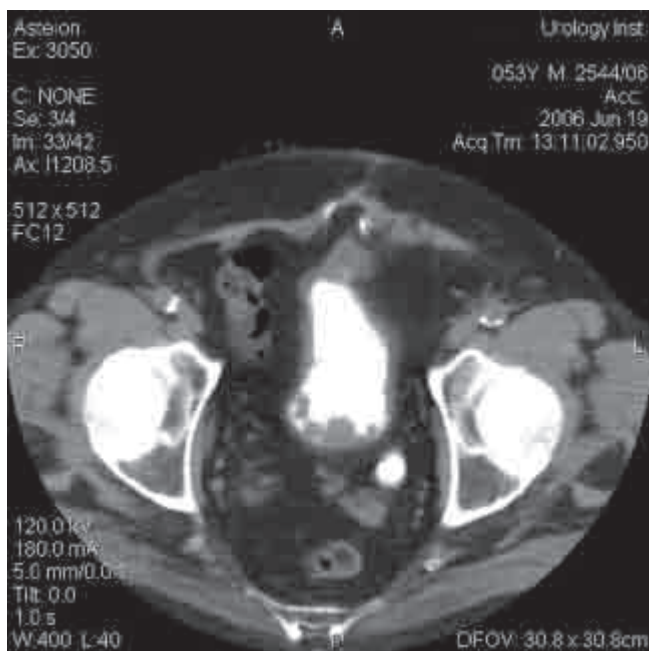


Рис. 1. Компьютерная томография органов малого таза (до цистэктомии)

зистый слой, диагноз T2G2. Учитывая инвазивный рост опухоли, было решено выполнить радикальную цистэктомию с формированием кондуита из изолированного сегмента подвздошной кишки (рис. 2).

Выполнена нижне-срединная лапаротомия. В связи с интимной близостью трансплантата и интенсивным фиброзом прилежащих тканей, произведена модифицированная лимфодиссекция. Последовательно выделены мочевой пузырь с предстательной железой и семенными пузырьками. После клипирования и пересечения сосудистых ножек, лигирования дорзального комплекса и уретры препарат удален (рис. 3, 4). Выделена и вскрыта лоханка трансплантата (рис. 5). Мобилизован фрагмент подвздошной кишки около 15 см на брыжейке (рис. 6). После восстановления проходимости кишечника (рис. 7) проксимальный конец сегмента подвздошной кишки анастомозирован с лоханкой трансплантата (рис. 8) по типу «конец в бок». Дистальный конец сегмента выведен на переднюю брюшную стенку (рис. 9). Для дренирования коллекторной системы мы использовали наружный мочеточниковый стент 12 СН, который вывели через илеум-конduit.

Хирургических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде не отмечено. В течение



Рис. 2. Схема формирования илеум-кондуита с лоханкой трансплантата

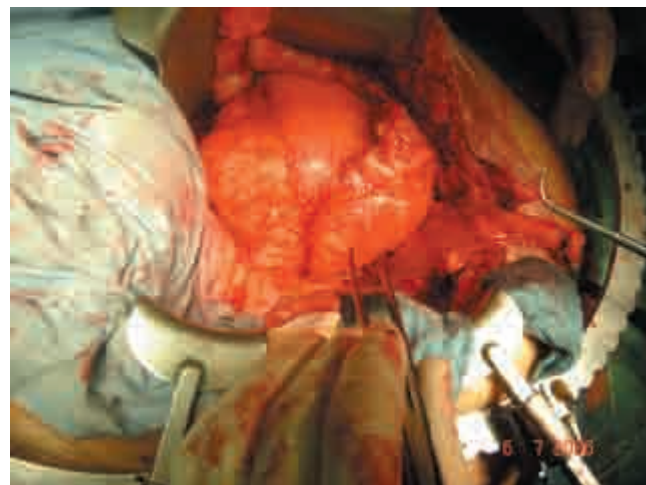


Рис. 3. Выделение мочевого пузыря



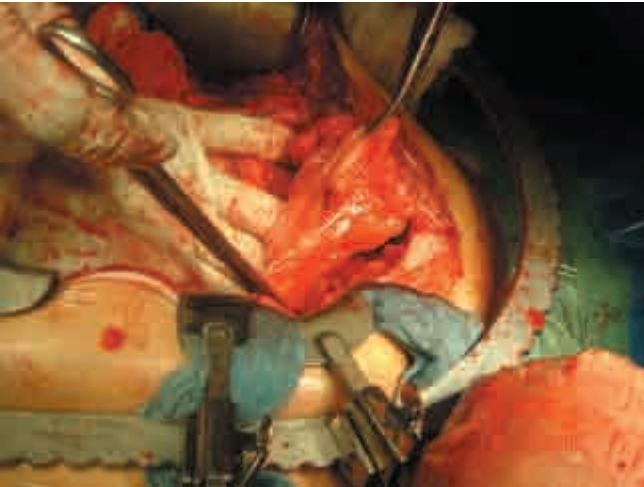


Рис. 4. Выделение мочевого пузыря

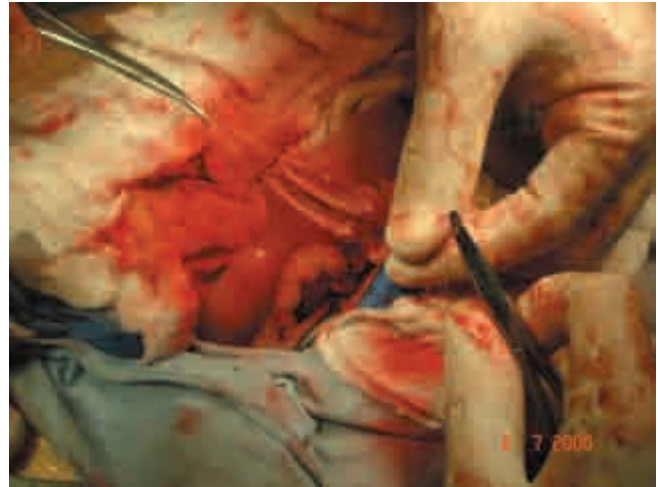


Рис. 7. Восстановление проходимости подвздошной кишки

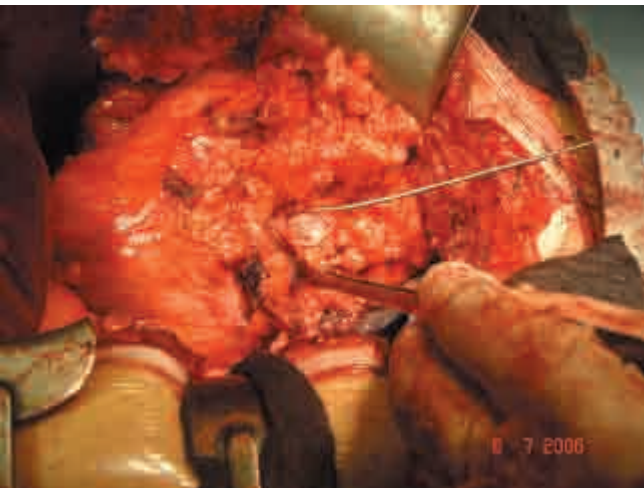


Рис. 5. Вскрытие лоханки трансплантата

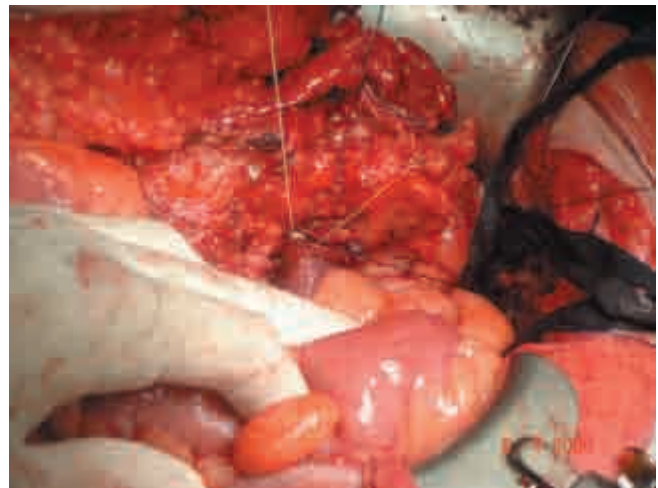


Рис. 8. Формирование анастомоза между сегментом кишки и лоханкой трансплантата

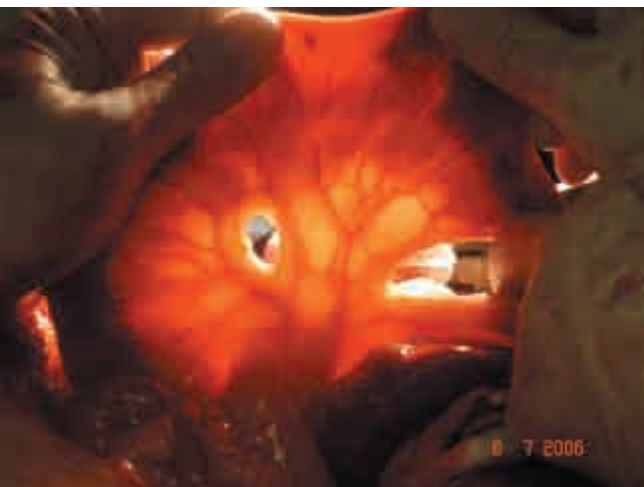


Рис. 6. Мобилизация сегмента из подвздошной кишки на брыжейке

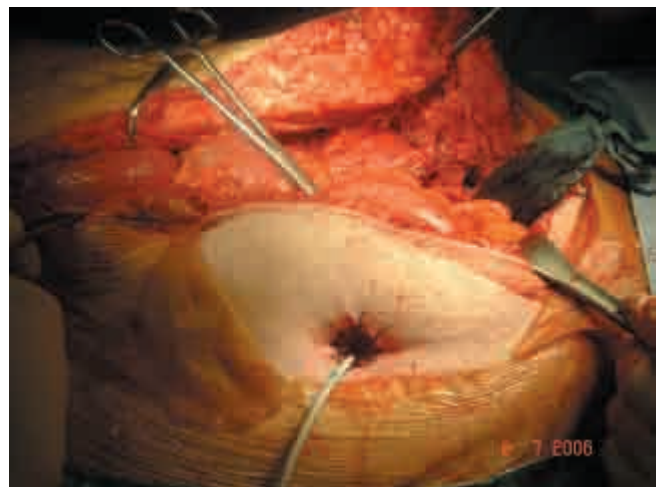


Рис. 9. Выведение илеум-кондуита на переднюю брюшную стенку

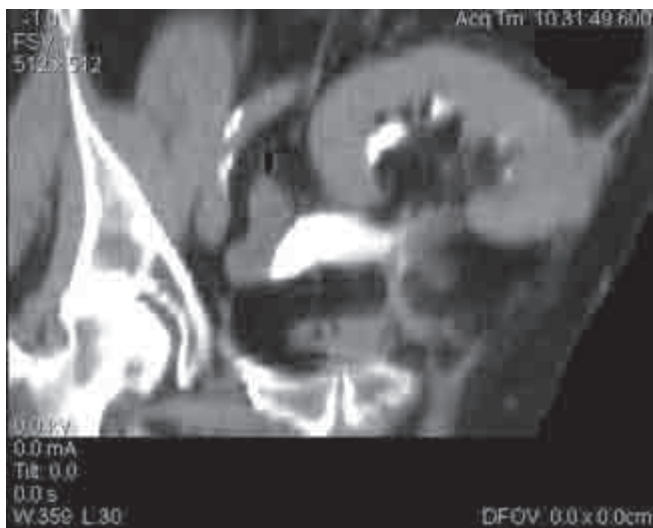


Рис. 10. Компьютерная томография малого таза через 36 месяцев после операции (контрастное вещество в лоханке трансплантата и в просвете илеум-кондуита)

*всего времени функция трансплантата оставалась стабильной. При контрольной антеградной пиелографии, выполненной на 19-е сутки, экстравазации контраста не выявлено. Наружный стент удален на 20-е сутки. На момент выписки из стационара: креатинин сыворотки – 125 мкмоль/л, мочевины – 8 ммоль/л. При контрольном рентгено-томографическом обследовании через 36 месяцев (рис. 10) данных за развитие локального рецидива или отдаленных метастазов не выявлено, функция трансплантата стабильная.*

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Переходно-клеточный рак встречается менее чем у 10% больных со злокачественными новообразованиями почки [6]. При этом у 15–50% пациентов наблюдаются рецидивы заболевания. Прежде всего опухоль характеризуется высокой частотой диссеминации в мочевой пузырь [7, 8, 11, 13, 17, 19]. Особенно проблематичным является лечение рака лоханки единственной функционирующей почки. С одной стороны, предпочтительны органосохраняющие методы, такие как электрорезекция, лазерная вапоризация и т. д. В ряде случаев их применение позволяет сохранять функцию почки в течение длительного времени. Однако в случае больших опухолей органосохраняющее лечение не всегда технически выполнимо и, кроме того, сопровождается довольно большой частотой развития рецидивов и даже отдаленных метастазов. Так, Chen отмечает множественные рецидивы после эндоскопического электрохирургического лечения в 65% случаев, безрецидивная выживаемость составила всего 9,5 месяца [5]. По данным Трахер et al., 5-летняя канцер-

специфическая и безрецидивная выживаемость составили 79,5 и 68% соответственно [14].

Кроме того, эндоскопические органосохраняющие методы лечения опухолей лоханки и мочеточника требуют тщательного отбора пациента и наличия строгих показаний. Отбор основывается на размере новообразования, степени дифференцировки и мультифокальности. При больших, а также низкодифференцированных переходо-клеточных опухолях верхних мочевых путей выполнение органосохраняющих операций в большинстве случаев сопровождается большим риском рецидива и прогрессии заболевания. В то же время перевод больного в ренопривное состояние сопровождается существенным ухудшением качества жизни. По данным немногочисленных исследований, общая выживаемость этой категории пациентов на программном гемодиализе или перитонеальном диализе существенно ниже, чем в общей популяции больных на заместительной терапии [2, 15].

Иммуносупрессивная терапия не только увеличивает риск рецидива, но и повышает частоту возникновения *de novo* онкологических заболеваний. Так, риск развития карциномы мочевого пузыря у пациентов после трансплантации в 3 раза выше, чем в общей популяции [3, 4, 18]. Тем не менее трансплантация почки позволяет не только существенно улучшить качество жизни ренопривных пациентов, но и увеличить их общую выживаемость [3]. Неудовлетворительная выживаемость и качество жизни на заместительной терапии этой сложной категории пациентов являются основными причинами, побуждающими к выполнению пересадки почки. При этом единственным реальным методом профилактики прогрессии основного заболевания остается активное наблюдение.

При обнаружении неинвазивного умеренно дифференцированного рака в описанном наблюдении мы прибегли к его трансуретральной резекции (ТУР). Эффективность метода существенно повышается дополнением внутривезикулярной иммунотерапии, однако последняя представляет серьезную опасность на фоне иммуносупрессии. После выявления повторных рецидивов и при поражении значительной части мочевого пузыря (как в описанном наблюдении), а также повышении степени дифференцировки, становится очевидной необходимость в радикальном лечении. Здесь стоит отметить два основных осложняющих момента. Во-первых, возможность применения адьювантной или неадьювантной химиотерапии ограничена в связи со сниженной зачастую клубочковой фильтрацией единственно функционирующей почки. Во-вторых, топографическая близость трансплантата к мочевому пузырю, наружным и внутренним подвздошным сосудам технически осложняет выполнение цистэк-

томии и лимфодиссекции либо создает реальную угрозу повреждения почки.

Технически выполнение радикальной цистэктомии оказалось возможным в представленном наблюдении. В связи с интимной близостью трансплантата к подвздошным сосудам и выраженным фиброзом лимфодиссекция носила ограниченный характер со стороны трансплантата. Мочеточник трансплантата был отсечен вблизи анастомоза. В остальном методика радикальной цистэктомии не претерпела существенных изменений. Отсутствие признаков локального рецидива и отдаленных метастазов в течение более чем трехлетнего наблюдения, несмотря на продолжающуюся постоянную иммуносупрессивную терапию, позволяет говорить о достаточной радикальности проведенного лечения.

Следующим важным моментом является выбор метода деривации мочи. Основное требование здесь – максимальная протекция функции единственной функционирующей почки. При обзоре литературы можно обнаружить некоторый очень небольшой опыт оперативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов после пересадки почки (табл.). Авторы использовали разные виды деривации мочи, начиная от уретерокутанеостомии, заканчивая формированием ортотопического кишечного резервуара. С нашей точки зрения оптимальным решением представляется формирование илеум-кондуита. Во-первых, трансплантат является единственной функционирующей почкой, нередко со сниженной клубочковой фильтрацией. Использование как ортотопического, так и гетеротопического резервуара в такой ситуации может способствовать прогрессивному снижению функции почки. Во-вторых, в связи с крайне коротким мочеточником трансплантата при формировании резервуара целесообразно предусматривать антирефлюксную защиту, что технически усложняет и без того нестандартную операцию [1].

Таблица

**Опыт применения формирования  
кишечного резервуара у пациентов  
после трансплантации почки**

Автор	Год публикации	Количество операций
Meng M.	2004	3
Selli C.	2004	1
Lang H.	2005	4
Holton M.	2006	3
Ghoneim M.	2008	5
Cooke T.	2008	2

Определенные трудности при выполнении реконструктивных операций на трансплантате отмечаются при мобилизации мочеточника и лоханки в

условиях выраженного ретроперитонеального фиброза. Необходимо помнить, что из всех источников кровообращения питание мочеточника трансплантата осуществляется лишь довольно тонкой ветвью почечной артерии. Поэтому выполнение анастомоза между кишечным сегментом и лоханкой более предпочтительно, так как выделение мочеточника трансплантата неизбежно приводит к дальнейшей редукции его кровоснабжения. Использование относительно короткого кишечного сегмента для кондуита и формирование широкого анастомоза с лоханкой служат определенной защитой от камнеобразования на фоне измененной pH мочи. Отсутствие гидростатического давления в кондуите и, соответственно, возможности рефлюкса являются важными факторами для долговременной функции трансплантата. Мы не отметили существенного снижения функции почки более чем за три года наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение радикальной цистэктомии у пациентов после пересадки почки технически возможно. Несмотря на постоянную иммуносупрессию, такое оперативное лечение прогрессирующего переходного-клеточного рака сопровождается достаточно обнадеживающими онкологическими результатами. Наиболее безопасным методом деривации мочи с точки зрения длительного сохранения функции трансплантата является формирование илеум-кондуита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Перлин Д.В., Уренков С.Б. Урологические осложнения при трансплантации почки // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 224 с.
2. 2002 Annual Report of the United States Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1992–2001. Rockville, Maryland and Richmond, Virginia:HHS/HRSA/OSP/ DOT; 2003.
3. Bichari W., Bartiromo M., Mohey H. et al. Significant risk factors for occurrence of cancer after renal transplantation: a single center cohort study of 1265 cases // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41 (2). P. 672–673.
4. Buzzeo B.D., Heisey D.M., Messing E.M. Bladder cancer in renal transplant recipients // Urology. 1997. Vol. 50 (4). P. 525–528.
5. Chen G.L., Bagley D.H. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys // J. Urology. 2000. Vol. 164. №. 4. P. 1173–1176.
6. Fraley E. Cancer of the renal pelvis // Genitourinary Cancer; Skinner D.G., deKernion J.B. eds. Philadelphia: WB Saunders Co., 1978. P. 1978.

7. *Hatch T.R., Hefty T.R., Barry J.M.* Timerelated recurrence rates in patients with upper tract transitional cell carcinoma // *J. Urology*. 1988. Vol. 140. P. 40–41.
8. *Hisataki T., Miyao N., Masumori N. et al.* Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer // *J. Urology*. 2000. Vol. 55. P. 663–667.
9. *Lang H., Hautmann R.E., Gschwend J.E.* Orthotopic ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer following renal transplantation // *J. Urology*. 2005. Vol. 173. P. 881–884.
10. *Master V.A., Meng M.V., Grossfeld G.D.* Treatment and outcome of invasive bladder cancer in patients after renal transplantation // *J. Urology*. 2004. Vol. 171. P. 1085.
11. *Nagamatsu H., Koga F., Yoshida K.* Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *Urology Int.* 2001. Vol. 67. P. 135–141.
12. *Petritsch P.H., Colombo T., Hubner G.* Orthotopic neobladder in a woman after kidney transplantation // *J. Urology*. 1997. Vol. 158. P. 2236.
13. *Rye B., Krogh J., Kvist E.* Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences // *Br. J. Urology*. 1991. Vol. 67. P. 32–36.
14. *Traxer O., Rouprêt M., Richard F. et al.* Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51 (3). P. 709–713.
15. *Trespalacios F.C., Abbott K.C., Reynolds J.C. et al.* United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV: Survival by time of day of hemodialysis: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III/IV // *Am. J. Kidney. Dis.* 2003. Vol. 41. P. 796.
16. *Turk I., Giessing M., Schoenberger B., Loening S.A.* Orthotopic neobladder after kidney transplantation in a male patient with recurring urothelial carcinoma and renal cancer // *J. Urology*. 2001. Vol. 166. P. 1383.
17. *Utsunomiya N., Matsui Y., Ichioka K. et al.* Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *Urology*. 2005. Vol. 65. P. 279–283.
18. *Wofford J.E., Gifford R.R., Edwards W.G.* Carcinoma of the bladder in renal transplant patients. A case report and collective review of cases // *Clin. Transplant.* 1998. Vol. 12 (1). P. 65–69.
19. *Yu T.J., Kang C.H., Hsieh H.H. et al.* The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *Cancer*. 2003. Vol. 98. P. 1620–1626.

## СОЗДАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ МАТРИКСОВ ИЗ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ

*Василец В.Н.<sup>1, 2</sup>, Заитов Л.М.<sup>3</sup>, Милентьев А.Ю.<sup>4</sup>, Недосеев С.Л.<sup>3</sup>, Шварцкопф П.В.<sup>5</sup>, Егорова В.А.<sup>6</sup>, Севастьянов В.И.<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> Институт медико-биологических исследований и технологий, Москва

<sup>2</sup> Филиал Института энергетических проблем химической физики РАН, Черноголовка

<sup>3</sup> РНЦ «Курчатовский институт», Москва

<sup>4</sup> Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>5</sup> Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный

<sup>6</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Разработана новая гель-сублимационная методика изготовления пористых биорезорбируемых матриц из полиоксибутирата/полиоксивалерата. Полученные матрицы имеют полимодальную внутреннюю структуру с размерами пор от ~100 мкм до ~100 нм и пористость в диапазоне 80–90%. Исследовано несколько вариантов обработки внутренней структуры объемных матриц в электроразрядной плазме: диэлектрический барьерный разряд, несамостоятельный объемный разряд, поддерживаемый электронным пучком; наносекундный диэлектрический барьерный разряд. Биологические испытания матриц на гемолиз и цитотоксичность показали перспективность применения полученных матриц для клеточных технологий.

*Ключевые слова: клеточные технологии, биорезорбируемые матрицы, полиоксибутират/полиоксивалерат, гель-сублимационная методика, плазма электрических разрядов, гемолиз, цитотоксичность*

## DEVELOPMENT AND BIOLOGICAL TESTING OF NEW SCAFFOLDS FROM BIODEGRADABLE MATERIALS

*Vasilets V.N.<sup>1, 2</sup>, Zaitov L.M.<sup>3</sup>, Milentev A.Y.<sup>4</sup>, Nedoseev S.L.<sup>3</sup>, Shvartskopf P.V.<sup>5</sup>, Egorova V.A.<sup>6</sup>, Sevastianov V.I.<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow

<sup>2</sup> Institute for Energy Problems of Chemical Physics (Branch), Chernogolovka

<sup>3</sup> Russian Research Center «Kurchatov Institute», Moscow

<sup>4</sup> Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, Moscow

<sup>5</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

<sup>6</sup> Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The new gel-sublimation technique for preparation porous biodegradable scaffolds (hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) is presented. The scaffolds with multi-mode internal structure have the of porous sizes varied from ~100 microns up to ~100 nanometers and the porosity in a range of 80–90%. A few techniques for modification of 3D scaffolds by gas discharge plasma are developed and optimized: the microsecond dielectric barrier discharge, the semi-self-maintained discharge supported by an electron beam; the nanosecond dielectric barrier discharge. Biological tests including red blood cell hemolysis and cytotoxicity analysis have shown the possibilities of scaffolds applications for cell-based technologies.

*Key words: cell technologies, biodegradable scaffolds, poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate), gel-sublimation technique, gas discharge plasma, hemolysis, cytotoxicity*

Статья поступила в редакцию 03.12.09 г.

**Контакты:** Василец Виктор Николаевич. Тел. 8-916-873-33-29, e-mail: vnvasilets@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Последние достижения в области молекулярной и клеточной биологии открывают широкие перспективы для создания принципиально новых и эффективных биомедицинских технологий, с помощью которых становится возможным решение многих проблем восстановления поврежденных тканей и органов, лечение ряда тяжелых заболеваний человека. Успешное их внедрение в практику экспериментальной биологии позволило разработать новые методы клеточной и тканевой трансплантации, которые развиваются по трем основным направлениям: клеточная терапия, биоискусственные органы метаболического ряда, биоискусственные органы структурного ряда. На этих направлениях в настоящее время получила широкое развитие стратегия создания гибридных искусственных тканей и органов путем биологического имитирования существующих естественных прототипов с участием клеточных технологий. Одним из необходимых компонентов для реализации этой стратегии являются носители клеток – матриксы, имитирующие естественные внеклеточные матриксы организма.

Главными требованиями к матриксам-носителям являются высокая биосовместимость и способность стимулировать собственные регенерационные процессы поврежденного органа. Конструирование матриксов-носителей на основе объемных пористых материалов из биodeградируемых полимеров, характеризующихся высокой биологической безопасностью, а также возможностью регулировать время биорезорбции имплантата, является одним из новейших направлений в биотехнологии. Разработка полимерных носителей для внедряемых лекарственных препаратов и клеточных культур в виде трехмерных тонко-структурированных полимерных матриксов (губки, пространственные сетки) составляет ключевую проблему для имплантационных хирургических материалов. К числу недавно разработанных полимерных носителей из биорезорбируемого материала можно отнести, например, «ЭластоПОБ», разработанный в АНО «ИМБИИТ» [1–5].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью настоящего исследования была разработка гель-сублимационной методики изготовления биорезорбируемых матриксов из сополимера полиоксибутирата с полиоксивалератом, обладающих односвязной полимодальной внутренней структурой с регулируемым размером пор в диапазоне от ~100 мкм до ~100 нм, и пористостью более 90%, а также разработка и оптимизация методов плазмохимического и радиационно-химического воздействия для повышения поверхностной и объемной биосовместимости полученных материалов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Диагностические методы

Для анализа пространственной структуры и поверхностной энергии матриксов были применены методы сканирующей электронной микроскопии, видимой микроскопии и измерения смачиваемости. Для измерения параметров плазмообразующих разрядов использован широкий набор методов плазменной и радиационной диагностики. По результатам измерений вносились оперативные изменения в режимы приготовления и обработки матриксов. Для исследования биологических свойств матриксов были использованы стандартные методы анализа гемолитического действия матриксов при контакте с кровью и токсикологического действия матриксов на клетки мышечных фибробластов линии 3Т3.

### Методики изготовления матриксов

Известны различные подходы к созданию гетерогенных сред с высокой степенью пористости (80–90%) из биосовместимых полимеров, в том числе: лиофилизация, высаливание, газовое вспенивание, электроспиннинг [6]. В некоторых экспериментах мы использовали матриксы, полученные методом электроспиннинга [7]. Детальное описание установки для электроспиннинга и параметры процесса формирования матрикса из ПОБ/ПОВ приведены в работе [8].

С целью управления размерами волокон и ячеек, образующих внутреннюю структуру матрикса, их количеством и распределением по объему матрикса нами разработан способ приготовления матриксов, который является развитием метода лиофилизации. Материалом для биоматрикса был выбран сополимер полиоксибутирата с полиоксивалератом, (ПОБ/ПОВ) – не растворимый в воде биорезорбируемый полимер бактериального происхождения. Данный сополимер растворяется с образованием гелей в жидкостях, имеющих низкую температуру замерзания, например, в дихлорэтаноле ( $-36,6^{\circ}\text{C}$ ), хлороформе ( $-63,5^{\circ}\text{C}$ ) и т. д. Для лиофильной сублимационной сушки замороженных гелей в твердом состоянии требуются специальные холодильные установки с отрицательной температурой ниже  $-40^{\circ}\text{C}$ , что усложняет и удорожает технологию.

Новая гель-сублимационная методика изготовления пористых полимерных матриксов позволяет управлять полимодальной структурой односвязных пор за счет использования двухкомпонентного растворителя, программируемых режимов замораживания образца, его откачки и регулируемой температуры проведения вакуумной сублимационной сушки.

Применяемая методика отличается от стандартной методики лиофилизации прежде всего тем, что после приготовления геля на основе ПОБ/ПОВ и дихлорэтана в него вводится дополнительная жидкость с высокой температурой затвердевания, например, ледяная уксусная кислота ( $t_{пл} = +16,6^\circ\text{C}$ ). Приготовленный таким образом трехкомпонентный раствор заливали в форму из алюминиевой фольги с прокладкой из фторопластовой пленки, и полученную заготовку охлаждали до температуры, при которой вязкость рабочего раствора позволяла снять с заготовки пленку и фольгу и открыть ее поверхность для вакуумной сушки. Рабочий раствор «ПОБ/ПОВ + дихлорэтан + уксусная кислота» не имеет определенной температуры замерзания, поэтому охлаждение вели до температуры в диапазоне  $-20 \div -30^\circ\text{C}$  в зависимости от соотношения концентраций полимера, дихлорэтана и ледяной уксусной кислоты.

Затем образец помещали в вакуумную камеру на сетку из тонких полимерных нитей. Откачку производили при комнатной температуре стенок вакуумной камеры. Сохранение формы затвердевшего рабочего раствора обеспечивалось его самоохлаждением в процессе вакуумной сублимации.

Процесс вакуумирования камеры вели по программе, определяющей соотношение количества крупноразмерных и микроразмерных пор в заготовке матрикса. Сначала регулированием скорости откачки и напуском внешнего воздуха устанавливали давление  $\sim 100$  Торр и визуально контролировали процесс испарения дихлорэтана из заготовки. По прекращении испарения дихлорэтана давление в вакуумной камере снижали до  $\sim 0,01$  Торр.

Необходимость управления вакуумированием обусловлена следующими обстоятельствами. Прочность охлажденного рабочего раствора определяется остовом из кристаллов ледяной уксусной кислоты, между которыми расположен гель «ПОБ/ПОВ + дихлорэтан». Кристаллы ледяной уксусной кислоты и мицеллы геля взаимодействуют друг с другом, задавая грубую и тонкую структуру пор будущего матрикса. При вакуумировании, прежде всего, испаряется жидкая фаза, основу которой составляет дихлорэтан. При этом внутри каркаса из твердой уксусной кислоты могут образовываться относительно крупные капли геля, влияющие, при их испарении в вакуум, на образование крупных пор в будущем матриксе. В этот период сублимационной сушки давление в камере составляет от  $\sim 100$  до  $\sim 10$  Торр.

После испарения легколетучей фазы затвердевшего рабочего раствора начинает испаряться жесткий остов твердой ледяной уксусной кислоты, с которым теперь связаны мицеллы – нити ПОБ/ПОВ. Интенсивность испарения при этом поддержива-

лась на таком уровне, чтобы жесткость заготовки сохранялась. На этой фазе вакуум в камере постепенно достигал предельного значения  $\sim 0,01$  Торр. Длительность этой фазы 2–4 часа. В ходе второй фазы сублимационной сушки происходила некоторая усадка заготовки. Примерный ход температуры образца от времени для одного из вариантов гель-сублимационной сушки показан на рис. 1.

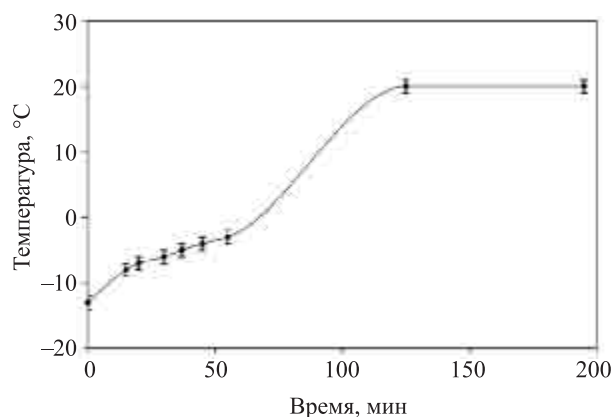


Рис. 1. График зависимости температуры от времени при вакуумной сублимационной сушке образца (гель-сублимационный метод с самоохлаждением)

Дальнейшая работа над полученным пористым полупродуктом сводилась к его механической обработке: резке на куски заданного размера и формы, обработке поверхностей для получения необходимой поверхностной структуры матрикса. Фотография одного из вариантов матрикса, полученного по этой методике, и микрофотографии его тонкой внутренней структуры, полученные на сканирующем электронном микроскопе, показаны на рис. 2 и 3.

## ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОРИСТЫХ МАТРИКСОВ

Исследуемый полимер является гидрофобным, то есть обладает низкой поверхностной энергией. Гидрофобность является нежелательным фактором, снижающим жизнеспособность клеток, инфильтрованных в матрикс. Для преодоления этой проблемы поверхность полимера обрабатывают в плазме кислородсодержащих газов. Образование полярных кислородсодержащих групп приводит к увеличению полярной составляющей свободной энергии и, следовательно, к повышению гидрофильности поверхности матрикса.

Для обработки однородных поверхностей полимерных пленок используются разряды, создающие пространственно распределенную плазму с высокоэнергичными электронами и температурами ион-

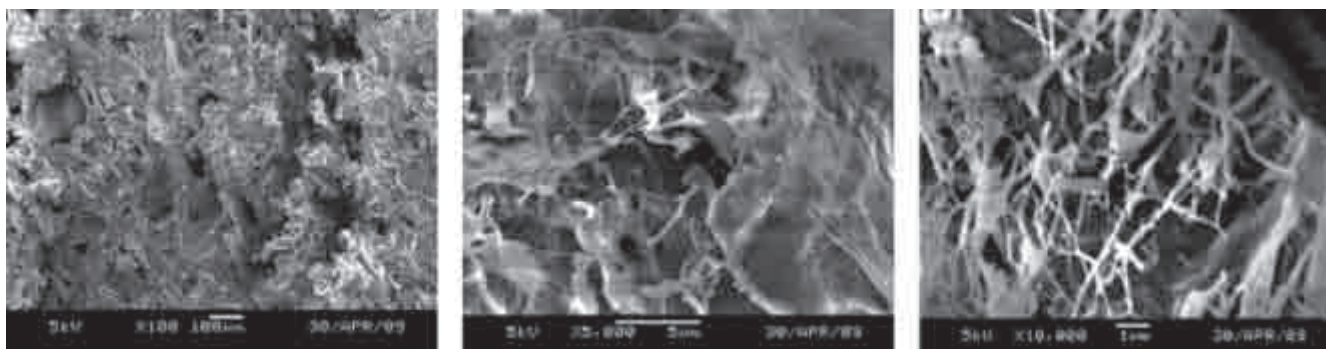


Рис. 2. Микроструктура ПОБ/ПОВ матрикса, полученного по гель-сублимационной методике (сканирующий электронный микроскоп)

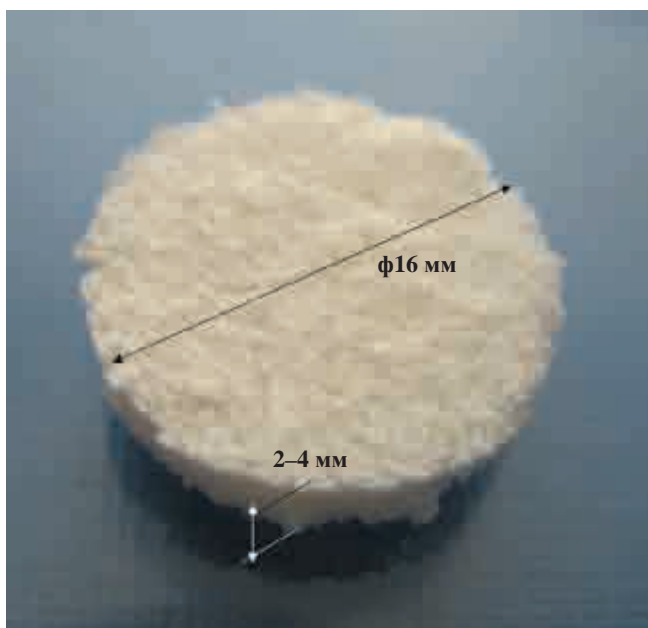


Рис. 3. Образец ПОБ/ПОВ матрикса, полученного по гель-сублимационной методике

ной и нейтральной компонент, близкими к комнатной. В таких процессах необходимо предотвратить процесс контракции плазмы, то есть уменьшение ее радиуса до миллиметровых и субмиллиметровых размеров, характерных для искровых разрядов. В искровых разрядах концентрация энергии недопустимо велика, что может привести к нарушению однородности пленки или тонкой структуры пористого матрикса в процессе обработки.

К пространственно распределенным разрядам относится, например, диэлектрический барьерный разряд атмосферного давления (ДБР). Обработка полимерная пленка вводится в межэлектродный зазор разряда. В плазме ДБР присутствуют разнообразные активные частицы, которые могут реагировать с поверхностью полимера. Глубины проникновения всех активных частиц в материал не превышают нескольких микрометров. Толщина модифицируемого слоя может изменяться от несколь-

ких микрон до сотых долей микрона. Применение в качестве плазмообразующих газов воздуха  $O_2$ ,  $N_2$ ,  $CO_2$ ,  $NH_3$  приводит к улучшению гидрофильности [9, 10]. Применение фтор-, водород- и кремнийсодержащих газов и паров ( $SF_6$ ,  $C_2F_4$ ,  $CH_4$ , силосаны) приводит к плазмохимической полимеризации и образованию на поверхности новых полимерных структур. Поверхность приобретает либо гидрофобные свойства (в случае обработки во фторсодержащих газах) [11, 12], либо гидрофильные свойства (в случае обработки в полимеризующихся кислородсодержащих газах) [13]. В данной работе ДБР в воздухе [14] применяли для обработки матриксов, полученных различными методами. Разряд зажигали от высоковольтного источника переменного напряжения. Высоковольтный электрод был покрыт слоем диэлектрика (кварц), в то время как другой, заземленный электрод, представлял собой медную пластинку. Высоковольтный источник обеспечивал импульсное напряжение с частотой следования импульсов 1 кГц, амплитудой 15 кВ и длительностью импульса 5 мкс. Зазор между электродами составлял 2 мм. В этот зазор и помещали обрабатываемый образец матрикса толщиной 0,3–1 мм. Обработку производили в воздухе при атмосферном давлении в диапазоне времени от 10 с до 10 мин.

В случае пористого объемного матрикса плазменная обработка поверхности волокон, образующих его внутреннюю структуру, как правило, затруднена. Причина состоит в том, что характеристическая длина каналов в матриксе составляет несколько миллиметров, а поперечные размеры канала – несколько микрон. Газоразрядная плазма, эффективная при обработке открытых поверхностей полимеров, не проникает в такие каналы. Однако в газоразрядном промежутке ДБР генерируется высокая концентрация химически активных молекул озона [14], которые при этом оказываются достаточно долгоживущими частицами, для того чтобы проникать в поры обрабатываемого материала и вызывать гидрофилизацию внутренней поверхности матрикса. Измерения гидрофильности матрикса до



и после обработки в плазме ДБР методом погружения показали правильность данного подхода.

При другом подходе химически активная плазма создается в разрядах, проникающих внутрь объема пористого матрикса. В данной работе применяли два таких разряда. В первом разряде полимерный пористый матрикс помещали между электродами, которые создавали в нем электрическое поле с напряженностью ниже пробойной, а для иницирования самостоятельного объемного разряда в пористом матриксе использовали пучок электронов высокой энергии (1–5 МэВ), пронизывающий материал матрикса по всей толщине [15].

Электроны в пористом, гетерогенном веществе матрикса производят следующие действия.

- В объеме газовой фазы, заполняющей пространство между волокнами и обладающей сравнительно малой плотностью, электронный пучок тормозится сравнительно слабо, но при этом он производит объемную первичную ионизацию газа, заполняющего ячейки. Если при этом на матрикс наложено электрическое поле достаточной напряженности, то во внутренней структуре матрикса возникает объемный, пространственно однородный самостоятельный электрический разряд. Разряд существует, пока пространственную трехмерную сетку матрикса пронизывает электронный пучок. При этом разряд пространственно однороден, не образует узких токовых каналов. Образующаяся газоразрядная плазма действует на поверхность твердотельной сетки внутри матрикса, осуществляя ее модифицирование в заданном направлении, например, увеличивая гидрофильность или повышая биосовместимость матрикса с соответствующими биологическими объектами. Электроны газоразрядной плазмы не проникают вглубь полимера и не изменяют его объемных характеристик. Но они изменяют молекулярную структуру поверхности волокон, образующих матрикс.
- В объеме полимерных волокон, твердой фазы, плотность которой на три порядка больше плотности газовой фазы, электроны пучка тормозятся существенно сильнее, производя в веществе полимера различные радиационно-химические процессы, которые могут привести к изменению молекулярного состава и структуры полимера. Полная поглощенная полимером радиационная доза от электронного пучка не должна достигать предела, при котором в веществе полимера, образующего матрикс, наступают необратимые изменения физико-химических и биохимических характеристик. Это ограничивает допустимую дозу значением ~10–20 кГр. Названное значение дозы известно из опыта радиационной стерили-

зации биомедицинских препаратов и материалов, в том числе, и для ПОБ/ПОВ.

Проведенное нами исследование смачиваемости в воде исходных и обработанных в плазменно-пучковом разряде матриксов ПОБ/ПОВ, полученных гель-сублимационным методом, показало, что такая обработка обеспечивает полную объемную смачиваемость первоначально гидрофобных матриксов. В этих экспериментах энергия электронов пучка была 3,5 МэВ, импульсный ток пучка был около 30 мА, дежурное напряжение между электродами 8 кВ, импульсный ток самостоятельного разряда в воздухе ~1,3 А, длительность импульса 3 мкс.

В другом методе в зазоре между электродами зажигается импульсный диэлектрический барьерный разряд (ИДБР) с частотой импульсов ~1 кГц и с длительностью импульса ~ 10–40 наносекунд. При такой длительности разряда искровые каналы не успевают формироваться как в газовой фазе, так и в пористом матриксе [16]. Можно предположить, что пробой в наносекундном диапазоне происходит однородно во всем объеме диэлектрической пористой среды матрикса, что позволяет обрабатывать внутренние полости пористых образцов. Для обработки образцов большой толщины используется вакуумная камера, в которой поддерживается давление ниже атмосферного. В наших условиях имелась возможность варьирования следующих параметров – время обработки: 1 с – 1 час, давление: 0,05–3 атм, вид газа: воздух, азот, углекислый газ, аргон, гелий, длительность импульсов 20–40 нс, частота следования: 100 Гц – 1,5 кГц. Амплитуда импульса тока в ИДБР составляла 23 А, амплитуда импульса напряжения 9 кВ. Зазор между электродами составлял 0–1 см. Наносекундный ИДБР обладал однородной пространственной структурой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Матрикс из ПОБ/ПОВ, сформированные методом электроспиннинга и гель-сублимационным методом, как исходные, так и обработанные в плазме ДБР и ИДБР, подвергались испытаниям на гемолиз и цитотоксичность по стандартным методикам [17].

На рис. 4 приведены результаты исследования гемолитического действия для матриксов ПОБ/ПОВ, полученных методом электроспиннинга и обработанных в диэлектрическом барьерном разряде в течение 15, 30 и 60 с. Там же приведены результаты для образцов, полученных методом гель-сублимационной сушки и обработанных в наносекундном барьерном диэлектрическом разряде в течение 60 с. Гемолиз проводился с использованием человеческой крови. Для всех исследуемых образцов величина гемолиза была меньше 2%, что свидетельству-

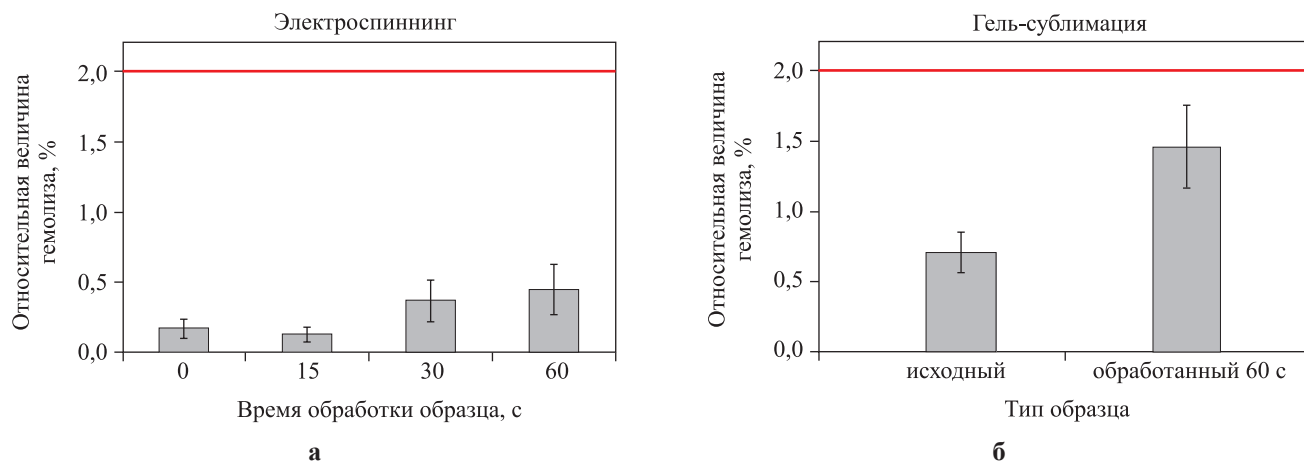


Рис. 4. Результаты исследований гемолитического действия для образцов, полученных методом электроспиннинга (а) и гель-сублимационным методом (б), исходных и обработанных в ДБР в течение различного времени

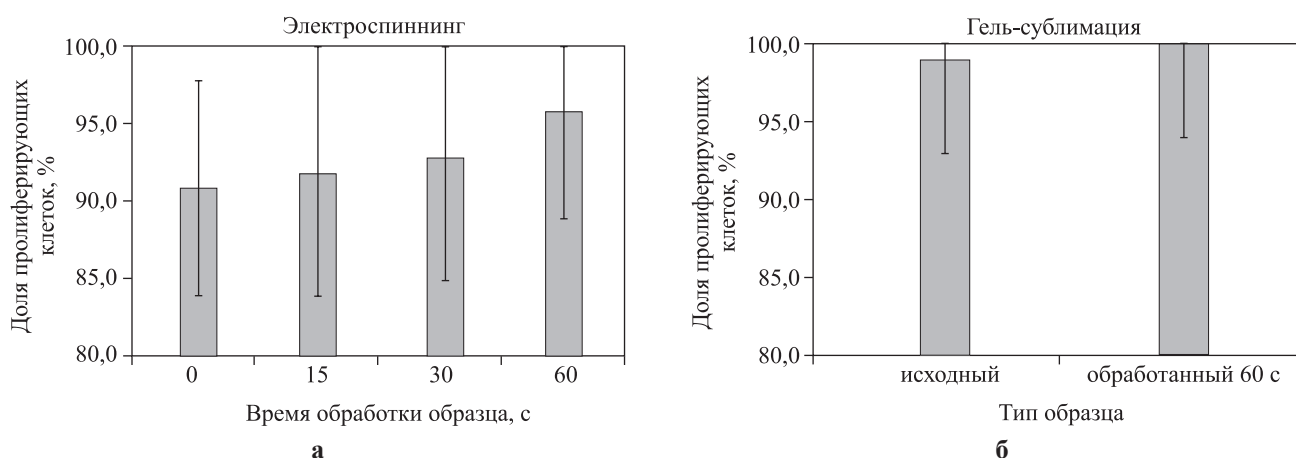


Рис. 5. Результаты исследований цитотоксичности для образцов, полученных методами электроспиннинга (а) и гель-сублимации (б) и обработанных в ДБР в течение различного времени

ет о пригодности малых времен обработки (< 1 мин) для модифицирования образцов.

Для тех же образцов были проведены испытания на цитотоксичность, результаты которых приведены на рис. 5. Можно констатировать практически полное отсутствие цитотоксичности для всех исследуемых образцов, как обработанных, так и не обработанных. Плазменная обработка, как следует из полученных данных, в среднем приводит к некоторому увеличению доли пролиферирующих клеток, т. е. к уменьшению цитотоксичности по отношению к клеткам фибробластов. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что, по-видимому, время обработки в плазме, равное 60 с, является оптимальным по совокупности критериев: гидрофильность, цитотоксичность и пролиферация.

## ВЫВОДЫ

С использованием метода электроспиннинга и гель-сублимационного метода приготовлены

лабораторные образцы объемных матрицков из биорезорбируемого полимера, ПОБ/ПОВ. В гель-сублимационном методе при соответствующем соотношении концентраций полимера и растворителей и оптимизированных режимах замораживания и сублимации заготовок получены матрицки, имеющие уникальную полимодальную внутреннюю структуру с размерами в диапазоне от ~100 мкм до ~100 нм. Пористость полученных матрицков находится в диапазоне 80–90%.

Исследовано несколько вариантов обработки объемных матрицков в электроразрядной плазме: диэлектрический барьерный разряд, несамостоятельный объемный разряд, поддерживаемый электронным пучком; наносекундный диэлектрический барьерный разряд. Все примененные разряды обеспечивают объемную смачиваемость пористых матрицков. Биологические испытания, проведенные для исходных матрицков, полученных методом электроспиннинга и гель-сублимационным методом и обработанных в плазме ДБР и ИДБР, показали от-

сутствие токсичности и хорошую совместимость матриц с клетками мышечных фибробластов линии 3T3.

Разработанные и изготовленные лабораторные образцы матриц, исследования их структуры, морфологии и биологических свойств показали, что матрицы, изготовленные методами гель-сублимации и электроспиннинга и обработанные в электрических барьерных и электронно-пучковом разрядах, являются технологичным и перспективным материалом для их использования в качестве имплантируемых носителей клеток.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям, Госконтракт 02.512.11.2236.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А. Медико-биологические свойства биодеградируемого материала «Эласто-ПОБ» // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2004. № 2. С. 47–52.
2. Марковцева М.Г., Немец Е.А., Севастьянов В.И. Пористые трехмерные носители для культивирования и трансплантации клеток на основе сополимера гидроксипропилатрата с гидроксисукралатом // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2006. № 4. С. 83–88.
3. Потапов И.В., Ильинский И.М., Куренкова Л.Г. и др. Пленочные системы «ЭластоПОБ» с иммобилизованными стромальными клетками костного мозга оптимизируют условия регенерации поврежденных тканей // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 3. С. 151–115.
4. Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А. Биодеградируемый материал «ЭластоПОБ» для клеточной трансплантации // Перспективные материалы. 2004. № 3. С. 35–41.
5. Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И. Полиоксиканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2003. 330 с.
6. Peters M.C., Mooney D.J. Synthetic extracellular matrices for cell transplantation, Porous materials for tissue engineering, eds.: Dean-Mo Liu, Vivek Dixit, Materials Science Forum. 1997. Vol. 250. P. 43–52.
7. Li W.J., Laurencin C.T., Caterson E.J., Tuan R.S., Ko F.K. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering // J. Biomed. Mater. Res. 2002. Vol. 60. P. 613–621.
8. Василец В.Н., Казбанов И.В., Ефимов А.Е., Севастьянов В.И. Разработка новых методов формирования имплантационных материалов с использованием технологий электроспиннинга и биопринтирования // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2009. Т. 2. С. 47–53.
9. Gerenser L.J. X-Ray photoemission study of plasma modified polyethylene surfaces // J. Adhesion Sci. Techn. 1987. Vol. 1. P. 303–318.
10. Lub J., Vroonhoven F.C., Bruninx E., Benninghoven A. Surface modification of polystyrene by nitrogen plasma // Polymer. 1989. Vol. 30. P. 35–40.
11. Strobel M., Corn S., Lyons C.S., Corba J.A. Enhancement of adhesion to polypropylene films by  $CF_4$  and  $CF_3H$  plasma treatment // J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. 1985. Vol. 23. P. 1125–1128.
12. d'Agostino R., Cramarossa F., Colaprico V., d'Ettole R. Mechanisms of etching and polymerization in radio-frequency discharges of  $CF_4-H_2$ ,  $CF_4-C_2F_4$ ,  $C_2F_6-H_2$ ,  $C_3F_8-H_2$  // J. Appl. Phys. 1983. Vol. 54. P. 1284–1295.
13. Favia P., Lopez L. C., Sardella E. et al. Low temperature plasma processes for biomedical applications and membrane processing // Desalination. 2006. Vol. 199. Issue: 1–3. P. 268–270.
14. Fridman G., Brooks Ari D., Balasubramanian M. et al. Comparison of Direct and Indirect Effects of Non-Thermal Atmospheric-Pressure Plasma on Bacteria, Plasma Processes and Polymers. 2007. Vol. 4. P. 370–375.
15. Долгачев Г.И., Масленников Д.Д., Мижрицкий В.И., Недосеев С.Л. и др. Экспериментальная установка «ЭХО» для модифицирования гетерогенных органических сред совместным действием электрического разряда и электронного пучка. Вопросы атомной науки и техники // Термоядерный синтез. 2008. Вып. 1. С. 57–68.
16. Ayan H., Fridman G., Gutsol A.F. et al. Nanosecond Pulsed Uniform Dielectric Barrier Discharge, IEEE TRANSACTIONS ON PLASMA SCIENCE. 2008. Vol. 36. № 2. P.504–508.
17. Биосовместимость / Под ред. В.И. Севастьянова, М.: ГУП «Информационный центр ВНИИгеосистем», 1999. С. 27.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА У *DE NOVO* РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Прокопенко Е.И.

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

В последние годы выживаемость реципиентов ренальных трансплантатов и трансплантированных почек значительно улучшилась, однако долгосрочная выживаемость почечных трансплантатов практически не изменилась. Одним из важнейших факторов развития поздней дисфункции ренального трансплантата является нефротоксичность ингибиторов кальциневрина. Эверолимус, новый препарат класса ингибиторов пролиферативного сигнала, позволяет минимизировать экспозицию циклоспорина А, а также обладает противоопухолевым действием. Данная статья представляет собой обзор литературных данных, касающихся клинических аспектов применения эверолимуса у *de novo* реципиентов ренального трансплантата.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, токсичность ингибиторов кальциневрина, ингибиторы пролиферативного сигнала, эверолимус

## EVEROLIMUS IN *DE NOVO* RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Prokopenko E.I.

M.F. Vladimirsky Moscow regional clinical research institute, Moscow

Survival of renal transplants and renal transplants recipients has improved greatly last years, but long-term graft survival remains unchanged. Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors is one of the main factors of late renal allograft disfunction. Everolimus, new proliferation signal inhibitor, can facilitate minimization cyclosporine A exposure and has antineoplastic activity. The paper reviews literature dates regarding to clinical aspects of everolimus use in *de novo* renal transplant recipients.

*Key words:* renal transplantation, calcineurin inhibitor toxicity, proliferation signal inhibitors, everolimus

Трансплантация почки (ТП) является, как известно, методом выбора в лечении больных с терминальной ХПН, так как обеспечивает более высокую по сравнению с диализом степень медицинской и социальной реабилитации, большую ожидаемую продолжительность жизни и лучшее качество жизни [10, 45]. За последние 15 лет выживаемость ренальных трансплантатов и реципиентов существенно улучшилась благодаря изменению иммуносупрессивной терапии, улучшению подготовки реципиентов, совершенствованию хирургической техники, ранней диагностике и лечению посттрансплантационных осложнений. Наиболее значительные успехи связаны, безусловно, с введением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов: ингибиторов кальциневрина (ИК), новых ингибиторов биосинтеза пуринов (микофенолатов), новых

препаратов моноклональных антител в качестве индукционной терапии. Тем не менее существует серьезная и пока не решенная проблема: улучшилась в основном краткосрочная выживаемость ренальных трансплантатов, а отдаленные результаты ТП практически не изменились. Несмотря на внедрение современных режимов иммуносупрессии, в 1988–1995 гг. время полужизни почечных трансплантатов оставалась почти неизменным и составляло 7,5–8,0 года [23].

В настоящее время основными причинами утраты ренальных трансплантатов являются смерть реципиента и хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), характеризующаяся интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией различной степени [1, 32]. ХТН представляет собой прогрессирующий процесс и служит причиной

Статья поступила в редакцию 20.10.09 г.

**Контакты:** Прокопенко Елена Ивановна, профессор кафедры эфферентной медицины, клинической и оперативной нефрологии ФУВГХ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел. 8-903-192-11-68

потери трансплантата более чем в 30% случаев. Факторами, способствующими развитию ХТН, являются острое отторжение трансплантата, цитомегаловирусная инфекция, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, использование ИК [16, 25, 26]. Nankivell и соавт. показали, что ХТН начинает развиваться уже в ранние сроки после трансплантации: к 1-му году морфологические признаки ХТН 1-й степени имелись у 94,2% больных [25]. Если ранняя фаза ХТН характеризуется тубулоинтерстициальным повреждением, то для поздней фазы типичны прогрессирующий артериоларный гиалиноз, нарастающий гломерулосклероз и дополнительное поражение тубулоинтерстиция, вызванные токсичностью ИК. Через 10 лет после ТП признаки нефротоксичности ИК в биоптате трансплантированной почки имеются практически у всех больных [25]. Таким образом, существующие протоколы иммуносупрессивной терапии не предотвращают развитие хронической дисфункции трансплантата. Имеется необходимость разработки новых режимов иммуносупрессии, которые бы минимизировали риск ХТН, прежде всего за счет устранения токсических эффектов ИК. В этом плане перспективно использование нового класса иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов пролиферативного сигнала (ИПС), не обладающих выраженной нефротоксичностью, к которым относятся сиролимус и эверолимус. Указанные препараты обладают и другими положительными свойствами, например, противовирусным эффектом (снижение частоты ЦМВ-инфекции) и противоопухолевым действием.

Эверолимус (Сертикан® , Novartis Pharma AG, Switzerland) и сиролимус (Рапамун®, Wyeth Pharmaceuticals, USA) являются макролидными производными со сходной химической структурой: эверолимус отличается от сиролимуса (рапамицина) наличием в 40-м положении стабильной 2-гидроксиэтиловой цепи. Оба препарата ингибируют клеточную пролиферацию за счет блокирования перехода

клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу. Этот процесс осуществляется за счет связывания эверолимуса (сиролимуса) с FK506-связывающим протеином 12 (FKBP12). Комплекс эверолимус-FKBP12 ингибирует протеинкиназу mTOR («мишень рапамицина»), что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1. Происходит также инактивация p70 S6 киназы, вызывающая селективное подавление синтеза рибосомальных протеинов и индукции мРНК, необходимых для прогрессирования клеточного цикла. Таким образом, ИПС блокируют зависимую от факторов роста пролиферацию T- и B-лимфоцитов, а также гладкомышечных клеток, на более поздней стадии клеточного ответа, чем ИК.

Однако, несмотря на сходство химической структуры и механизма действия, между этими двумя препаратами имеются существенные фармакокинетические различия (табл. 1) [4, 11, 28, 33]. Эверолимус обладает в сравнении с сиролимусом более высокой полярностью, несколько большей биодоступностью при пероральном приеме, меньше связывается с белками плазмы крови. Особенно важно, что период полувыведения эверолимуса значительно короче, чем у сиролимуса (28 часов по сравнению с 62 часами), а равновесное состояние достигается быстрее – через 4 дня от начала приема

Таблица 1

#### Сравнительная фармакокинетическая характеристика Сертикана® и Рапамуна®

Фармакокинетические параметры	Сертикан®	Рапамун®
Биодоступность при приеме <i>per os</i>	20%	14%
Время достижения максимальной концентрации $t_{max}$	1–2 ч	1–2 ч
Период полувыведения $t_{1/2}$	28 ч	62 ч
Время достижения равновесной концентрации	4 дня	5–7 дней
Связывание с белками плазмы	74%	92%

Таблица 2

#### Основные клинические различия Сертикана® и Рапамуна®

	Сертикан®	Рапамун®
Одобрены показания к применению	Трансплантация почки и сердца	Трансплантация почки
Лекарственные формы	Таб. 0,25; 0,50; 0,75; 1,0 мг; растворимые таб. 0,1 и 0,25 мг	Таб. 1 и 2 мг; раствор для питья 1,0 мг/мл
Стартовая разовая доза	0,75 мг	2,0 мг
Кратность дозирования	2 раза в день	1 раз в день
Нагрузочная доза	Нет	6 мг
Целевая концентрация в крови C <sub>0</sub>	3–8 нг/мл	4–12 нг/мл
Возможность одновременного приема с ЦсА	Да	Нет (рекомендуется прием через 4 часа после приема ЦсА)
Возможность снижения дозы или отмены ИК	Снижение дозы через 1 мес. после трансплантации	Начало отмены через 3 мес. после трансплантации

препарата (для сиролимуса этот показатель составляет 5–7 дней).

Сиролимус *in vitro* повышает концентрацию мозговой ткани ЦсА, ингибирующего метаболизм глюкозы и высокоэнергетический метаболизм фосфатов, хотя в настоящее время и не установлено прямой связи этого эффекта с нейротоксичностью иммуносупрессивных препаратов [36, 37]. В то же время назначение эверолимуса и ЦсА приводит к снижению концентрации ЦсА в мозговой ткани, уменьшая неблагоприятное его влияние на энергетический метаболизм [36, 38].

Различия в фармакокинетике вышеуказанных ИПС неразрывно связаны с различиями в их клиническом применении (табл. 2) [4, 33]. При использовании эверолимуса в отличие от сиролимуса нет необходимости применять нагрузочную дозу препарата, кратность приема – 2 раза в день, эверолимус можно применять одновременно с циклоспорином А.

В настоящее время рекомендуемая целевая концентрация эверолимуса в крови (C<sub>0</sub>) составляет 3–8 нг/мл. Снижение дозы ЦсА при одновременном приеме эверолимуса возможно уже через 1 мес. после ТП, что имеет важное значение в профилактике развития ХТН за счет снижения токсичности ИК в раннем посттрансплантационном периоде.

Как установлено в ряде исследований на животных моделях, эверолимус обладает синергическим эффектом с ЦсА, что позволяет использовать при совместном приеме более низкие дозы ЦсА и сертикана (по сравнению с дозами, используемыми при изолированном применении каждого из препаратов) без снижения иммуносупрессивной активности [34, 35]. Также показано, что эверолимус *in vivo* усиливает иммуносупрессивное действие ЦсА и стероидов на пролиферацию лимфоцитов [2], поэтому обосновано совместное использование этих препаратов в схеме поддерживающей иммуносупрессии. Крайне важно учитывать фармакокинетические взаимодействия ИК и эверолимуса. Эверолимус, как и ЦсА, метаболизируется в печени изоэнзимом СУР3А цитохрома Р450, но эверолимус практически не влияет на концентрацию в крови ЦсА [3, 14]. С другой стороны, ЦсА повышает концентрацию эверолимуса в крови (C<sub>0</sub> и C<sub>max</sub>) и площадь под кривой (AUC), причем этот эффект менее выражен при использовании немикроэмульсионной формы ЦсА (Сандиммун) по сравнению с микроэмульсией (Неорал®) [15]. Использование генериков ЦсА вместе с эверолимусом может затруднить достижение оптимальных фармакокинетических параметров, поскольку взаимодействие генерических препаратов и эверолимуса не изучено. Другой ИК – такролимус – имеет существенные различия с ЦсА во взаимодействии с эверолимусом:

он оказывает очень слабое воздействие на концентрацию сертикана в крови. Поэтому для достижения терапевтической концентрации эверолимуса в крови стартовая доза препарата должна быть выше при использовании его вместе с такролимусом, чем при применении в сочетании с ЦсА [13]. Следует помнить, что лекарственные препараты, метаболизирующиеся системой цитохрома Р450, могут существенно влиять на концентрацию сертикана в крови, например, верапамил, противогрибковые препараты группы азолов (кетоконазол, флюконазол, итраконазол, вориконазол), эритромицин повышают его концентрацию, а рифампицин, барбитураты снижают.

Специфические побочные эффекты эверолимуса в большинстве своем дозозависимы. К ним относятся гиперлипидемия, отеки (обусловленные вазодилатацией за счет повышенного высвобождения простаглицлина эндотелием), артралгии, анемия и тромбоцитопения, замедление заживления послеоперационной раны и восстановления канальцевого эпителия при остром канальцевом некрозе, некоторое повышение частоты лимфоцелле, усиление протеинурии при конверсии на сертикан. Кроме того, сертикан при повышении концентрации более целевого уровня может усиливать токсичность ЦсА. Хорошо известны подходы к лечению конкретных осложнений: замедленное заживление ран – бережная хирургическая техника и отсроченное снятие швов, отказ от использования ИПС в период заживления раны у больных сахарным диабетом и ожирением; гиперлипидемия – модификация стиля жизни и применение статинов; тяжелая анемия – лечение эритропоэтином и отказ от ингибиторов АПФ. Помимо этого, в предупреждении и лечении всех побочных эффектов большую роль играет поддержание оптимальной концентрации эверолимуса в крови.

В плане снижения токсичности иммуносупрессивной терапии и предотвращения хронической дисфункции трансплантата большой интерес вызывает возможность снижения дозы или элиминации ИК на фоне использования новых иммуносупрессивных препаратов – ИПС. Возможности клинического применения эверолимуса были изучены в нескольких крупных клинических испытаниях. В двух больших исследованиях В201 и В251 у *de novo* реципиентов почечного трансплантата сравнивалась эффективность фиксированных доз эверолимуса 1,5 или 3 мг/сут и микрофенолата мофетила (ММФ), в схемы иммуносупрессии были также включены полные дозы ЦсА и кортикостероиды [18, 42, 43]. В данных исследованиях сравнивалась частота неблагоприятных исходов (морфологически подтвержденное острое отторжение, потеря трансплантата, смерть, уход из-под наблюдения) через 12 и 36 мес. после трансплантации. Через 36 мес.

частота неблагоприятных исходов не различалась между группами, летальность и частота отторжения была также сравнимой во всех группах. Потеря трансплантата в течение 36 мес. наблюдения отмечалась у 7,2; 16,7 и 10,7% больных в группах эверолимуса 1,5; 3 мг и ММФ соответственно ( $p = 0,0048$  при сравнении эверолимуса 1,5 и 3 мг) [43]. Креатинин плазмы был выше у пациентов, принимавших эверолимус, что потребовало внесения поправки в протокол обоих исследований. Данная поправка рекомендовала более низкий целевой уровень ЦсА в крови – 50–75 нг/мл – для получающих эверолимус пациентов. Сертикан не является нефротоксичным препаратом, но он способен потенцировать нефротоксичность ИК, как и другой препарат группы ИПС – сиролимус. В целом при использовании режима иммуносупрессивной терапии, включающего 1,5 мг/сут эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата, выживаемость пациентов и трансплантатов и частота острого отторжения не отличались от таковых при применении ММФ, но у больных, принимавших эверолимус 3 мг/сут, выявлена более низкая выживаемость трансплантатов.

В исследовании В251 была обнаружена более низкая частота отторжения, требовавшего лечения антилимфоцитарными антителами, у больных, получавших эверолимус 1,5 мг, в сравнении с принимавшими ММФ через 12 мес. (7,8% по сравнению с 16,3%,  $p = 0,01$ ) и через 36 мес. (9,8% по сравнению с 18,4%,  $p = 0,014$ ) [18]. Анализ объединенных данных обоих исследований (В201 и В251) показал пользу фармакокинетического мониторинга у реципиентов, получавших эверолимус и ЦсА. Оказалось, что риск отторжения трансплантата был в 3,4 раза выше у больных, имевших концентрацию эверолимуса в крови ниже 3 нг/мл по сравнению с пациентами, у которых концентрация составляла 3–8 нг/мл,  $p < 0,0001$  [19]. Было установлено также, что использование эверолимуса в стартовой дозе 1,5 мг/сут, разделенной на 2 приема, позволяет достигнуть концентрации препарата в крови, превышающей 3 нг/мл, у 84% больных.

Указанные выше изменения в протоколе исследований (снижение дозы и концентрации ЦсА) привели к снижению или стабилизации уровня креатинина без повышения частоты острого отторжения у больных, получавших эверолимус. Это позволило сделать очень важное предположение: эверолимус может эффективно применяться вместе с уменьшенными дозами ЦсА. С целью подтверждения этих данных было выполнено исследование В156, в котором *de novo* реципиенты почечного трансплантата получали эверолимус в фиксированной дозе 3 мг/сут в сочетании с кортикостероидами, базиликсимабом и полными или сниженными дозами микроэмульсии ЦсА [27]. В группе полной

дозы ЦсА уровень препарата в крови составлял через 3–36 мес. 125–250 нг/мл, а в группе сниженной дозы ЦсА – 50–100 нг/мл. Через 6, 12 и 36 мес. оценивались частота неблагоприятных исходов, включавших острое отторжение, смерть, потерю трансплантата и уход из-под наблюдения, безопасность применения препарата и почечная функция. Частота неблагоприятных исходов была достоверно ниже в группе больных, получавших эверолимус в сочетании со сниженной дозой ЦсА, по сравнению с пациентами, принимавшими полную дозу ЦсА, через 6 мес. (3,4 и 15,1%;  $p = 0,046$ ), 12 мес. (8,6 и 28,3%;  $p = 0,012$ ) и 36 мес. (17,2 и 35,8%;  $p = 0,032$ ). Эти различия в основном были обусловлены более низкой частотой подтвержденного биопсией острого отторжения в группе сниженной дозы ЦсА: через 6 мес. – 3,4 против 15,1%; через 12 мес. – 6,9 против 17%; через 36 мес. – 12,1 против 18,9%. Клиренс креатинина в группе сниженной дозы был достоверно выше по сравнению с группой полной дозы ЦсА через 6 мес. (59,7 и 51,1 мл/мин,  $p = 0,009$ ) и через 12 мес. после ТП (60,9 и 53,5 мл/мин,  $p = 0,007$ ). Частота отмены препарата и серьезных побочных эффектов была выше в группе полной дозы ЦсА. После 12 мес. наблюдения у пациентов с субоптимальной почечной функцией в протокол была внесена поправка, позволявшая снизить концентрацию ЦсА в крови до 50–75 нг/мл с целью снижения нефротоксичности. После введения этой поправки в группе полной дозы ЦсА уровень креатинина у этих пациентов снизился. Таким образом, результаты исследования В156 свидетельствовали о том, что у *de novo* реципиентов ренального трансплантата применение эверолимуса в сочетании со сниженной дозой ЦсА хорошо переносится, а также сопровождается меньшей частотой неблагоприятных исходов и более сохранной почечной функцией по сравнению с использованием эверолимуса и полной дозы ЦсА [27].

В последующем были проведены еще два исследования фазы III со сходным дизайном – А2306 и А2307, в которых применялся фармакокинетический мониторинг для определения оптимальных концентраций в крови и эверолимуса (по С0 – концентрации перед приемом препарата), и ЦсА (по С2 – концентрации через 2 часа после приема) [29, 41, 44]. В обоих исследованиях эверолимус в стартовой дозе 1,5 или 3 мг/сут назначался в сочетании со сниженными дозами ЦсА и кортикостероидами. Различие между исследованиями состояло в том, что во втором из них (2307) дополнительно в качестве индукционной терапии применялся базиликсимаб. Доза эверолимуса подбиралась таким образом, чтобы уровень препарата в крови был не менее 3 нг/мл. Целевые значения концентрации ЦсА (С2) отличались: в исследовании 2306 составляли 1000–

1400 нг/мл (неделя 0–4), 700–900 нг/мл (неделя 5–8), 550–650 нг/мл (неделя 9–12) и 350–450 после 12-й недели, а в исследовании 2307 применение индукции базиликсимабом позволило установить более низкие целевые уровни ЦсА – 500–700 нг/мл в течение 0–8-й недели и 350–450 нг/мл с 9-й недели.

Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было состояние почечной функции, которое оценивалось по расчетной СКФ, клиренсу креатинина и уровню сывороточного креатинина. Почечная функция у реципиентов была сохранной через 6–12 мес. после ТП. Межгрупповых различий выявлено не было. При этом уровень креатинина у пациентов, включенных в оба исследования, был существенно ниже, чем в исследовании эффективности эверолимуса в сочетании с полной дозой ЦсА (B251) [18]. Протеинурия редко выявлялась как у пациентов, получавших 1,5 мг эверолимуса, так и у больных, получавших 3 мг (в исследовании 2306 – у 4,5 и 2,4% соответственно, в исследовании 2307 – 4,3 и 3,6%). Частота неблагоприятных событий не различалась между группами 1,5 и 3 мг, но была несколько ниже в исследовании 2307 по сравнению с исследованием 2306 за счет более низкой частоты острого отторжения в первые 6 мес. после ТП у больных, получавших базиликсимаб. При проведении статистического анализа, в котором были исключены пациенты-афроамериканцы, в исследовании 2306 наметилась тенденция к снижению частоты острого отторжения у пациентов, рандомизированных в группу 3 мг эверолимуса, по сравнению с группой 1,5 мг эверолимуса (16,4 и 25,9% соответственно,  $p = 0,08$ ). В исследовании 2307 добавление индукционной терапии базиликсимабом позволило устранить межгрупповые различия и снизить частоту острого отторжения в обеих группах: у пациентов-неафроамериканцев этот показатель составил через 12 мес. 14,3% в группе 3 мг и 13,6% в группе 1,5 мг эверолимуса,  $p = 0,891$ . Переносимость эверолимуса в обоих исследованиях была хорошей, а статистических различий по частоте побочных эффектов между группами больных, получавших разные дозы препарата, не было. Таким образом, применение эверолимуса с определением концентрации препарата в крови (для достижения оптимального уровня) в комбинации с уменьшенной дозой ЦсА было эффективным и безопасным. Использование базиликсимаба позволило применять более низкие дозы эверолимуса в сочетании с уменьшенной дозой ЦсА без повышения риска раннего отторжения. Pascual J. с соавт. предложили алгоритм применения эверолимуса в схеме базисной иммуносупрессии после ТП [28] (рис.).

В настоящее время эверолимус в сочетании со стероидами и ЦсА рекомендуется для применения с целью профилактики отторжения у взрослых ре-

ципиентов аллогенной почки или сердца, относящихся к группе низкого или среднего иммунологического риска. Не следует использовать полные дозы ЦсА вместе с эверолимусом за исключением первого месяца после трансплантации. Режим иммуносупрессии, включающий эверолимус и низкие дозы ЦсА, может быть полезным для пациентов, наиболее восприимчивых к токсическому действию ИК. В связи с дефицитом донорских органов в последнее время все чаще используются органы, полученные от доноров старше 50 лет [5]. В то же время доля реципиентов ренального трансплантата пожилого возраста также возрастает. Поскольку соматические клетки имеют конечную ожидаемую продолжительность жизни, считается, что органы от пожилых доноров должны получать именно пожилые больные, так как для них менее критична максимально продолжительная выживаемость трансплантатов по сравнению с молодыми больными – так называемая «old-for-old» концепция [6, 24, 39]. Почки от пожилых доноров имеют более высокий риск отсроченной функции после трансплантации и более подвержены развитию ИК-токсичности. Именно поэтому при использовании концепции «old-for-old» тактика минимизации ИК (с возможностью последующей их отмены) в сочетании с использованием эверолимуса представляется весьма обоснованной, хотя для подтверждения ее эффективности требуются более крупные клинические исследования [30].

Снижение доз ИК также весьма актуально для молодых реципиентов, получивших почечный трансплантат от молодых доноров – трансплантация «young-for-young» [31]. Поскольку у таких больных ожидается продолжительное функционирование трансплантата и, соответственно, длительная иммуносупрессия, они имеют высокий риск развития токсичности ИК при использовании полных доз. Следует напомнить, что сертикан пока не одобрен для применения у пациентов моложе 15 лет, хотя его эффективность, безопасность и фармакокинетика активно изучаются в группе педиатрических больных [8].

Важным направлением в совершенствовании иммуносупрессивной терапии являются попытки снижения риска развития злокачественных новообразований. Известно, что реципиенты ренального трансплантата имеют повышенный онкологический риск, отчасти обусловленный применением ИК. В то же время эверолимус и сиролимус оказывают ингибирующее действие на рост опухолевых клеток, разрывая сигнальный путь PI3K/Akt. Мультивариантный анализ данных крупной базы, включавшей более 33 тысяч больных, показал, что у пациентов, получавших ИПС (сиролимус или эверолимус) в сочетании с ИК или без них, часто-





Рис. Рекомендации по использованию эверолимуса у *de novo* реципиентов ренального трансплантата ( по Pascual et al. [28]). \* – при использовании индукционной терапии базиликсимабом экспозиция ЦсА может быть минимизирована быстрее: ЦсА C2 500–700 нг/мл в течение недель 0–8; 350–450 нг/мл – с 9-й недели до 12 мес. после ТП; <sup>#</sup> – возможность отмены ЦсА при использовании эверолимуса к настоящему времени показана в крупных клинических испытаниях; <sup>&</sup> – имеется ограниченный опыт использования эверолимуса при концентрациях в крови выше 12 нг/мл.

та злокачественных опухолей *de novo* была значительно ниже по сравнению с больными, получавшими только ИК [9]. Выявлено ингибирующее влияние эверолимуса на рост трансформированных В-лимфоцитов и клеток, полученных от пациентов с посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями [20, 21]. Сочетание эверолимуса и ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста/рецепторов 2 сосудистого эндотелиального фактора роста подавляло рост глиобластомы [7]. На фоне применения эверолимуса показано также обратное развитие Akt-зависимой интраэпителиальной неоплазии простаты путем регуляции апоптоза и NF-1-зависимого пути [22]. Отмена ЦсА или существенное снижение его дозы в сочетании с назначением сиролимуса позволяет добиться ремиссии у большинства реципиентов ренального трансплантата с саркомой Капоши, даже с висцеральной формой опухоли [12, 17, 40]. Положительную роль играет как отмена ЦсА, так и собственное противоопухолевое действие, которым обладает сироли-

мус и, по-видимому, его производное – эверолимус. Таким образом, эверолимус может сыграть важную роль в формировании протоколов иммуносупрессии для реципиентов почечного трансплантата с высоким риском злокачественных новообразований или с уже развившимися после ТП онкологическими осложнениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на улучшение в последние годы ранней выживаемости ренальных трансплантатов, отдаленные результаты ТП остаются пока неоптимальными. Во многом это обусловлено нефротоксичностью ИК – препаратов, являющихся основой современной иммуносупрессии. Эверолимус (Сертикан), принадлежащий к новому классу иммуносупрессивных препаратов – ИПС, позволяет использовать более низкие дозы ЦсА без снижения общего объема иммуносупрессии. Не менее ценным является и противоопухолевое действие эверолимуса,

особенно для реципиентов с высоким онкологическим риском. Необходимо дальнейшее усовершенствование протоколов использования эверолимуса в клинической трансплантологии, но, несомненно, данный препарат уже занял важное место в арсенале современных иммуносупрессивных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ANZDATA Registry Report 2004 // Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Ed. McDonald S., Excell L. Adelaide, Australia.
2. Bohler T., Waiser J., Budde K. et al. The *in vivo* effect of rapamycin derivate SDZ RAD on lymphocyte proliferation // *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 2195–2197.
3. Budde K., Lehne G., Winkler M. et al. Influence of everolimus on steady-state pharmacokinetics of cyclosporine in maintenance renal transplant patients // *J. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 45(7). P. 781–791.
4. Certican® Summary of Product Characteristics, 2006.
5. Cohen B., Smits J.M., Haase B. et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 34–41.
6. Fritsche L., Horstrup J., Budde K. et al. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. P. 1434–1438.
7. Goudar R.K., Shi Q., Hjelmeland M.D. et al. Combination therapy of inhibitors of epidermal growth factor receptor/vascular endothelial growth factor receptor 2 (AEE788) and the mammalian target of rapamycin (RAD001) offers improved glioblastoma tumor growth inhibition // *Mol. Cancer. Ther.* 2005. Vol. 4. P. 101–112.
8. Hoyer P.F., Ettenger R., Kovarik J.M. et al. Everolimus in pediatric *de novo* renal transplant patients // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 2082–2085.
9. Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y. et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of *de novo* malignancies // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 883–889.
10. Keown P. Improving quality of life. The new target for transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 72 (12). P. S67–74.
11. Kirchner I.G., Meier-Wiedenbach I., Manns M.P. Clinical pharmacokinetics of everolimus // *Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 43 (2). P. 83–95.
12. Kolhe N., Mamode N., Van der Walt J., Pattison J. Regression of post-transplant Kaposi's sarcoma using sirolimus // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60 (11). P. 1509–1512.
13. Kovarik J.M., Curtis J.J., Hricik D.E. et al. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38 (10). P. 3456–3458.
14. Kovarik J.M., Kahan B.D., Kaplan B. et al. Longitudinal assessment of everolimus in *de novo* renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69. P. 48–56.
15. Kovarik J.M., Kalbag J., Figueiredo J. et al. Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction // *J. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 42. P. 95–99.
16. Krieger N.R., Becker B.N., Heisey D.M. et al. Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living-related and living-unrelated grafts // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 1677–1682.
17. Lebbé C., Euvrard S., Barrou B. et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6 (9). P. 2164–2168.
18. Lorber M.I., Mulgaonkar S., Butt K.M.H. et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in *de novo* renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 244–252.
19. Lorber M.I., Ponticelli C., Whelchel J. et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy and safety data // *Clin. Transplant.* 2005. Vol. 19. P. 145–152.
20. Majewski M., Korecka M., Joergensen J. et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 1710–1717.
21. Majewski M., Korecka M., Kossev P. et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes *in vitro* and *in vivo*: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 4285–4290.
22. Majumder P.K., Febbo P.G., Bikoff R. et al. mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1-dependent pathways // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 594–601.
23. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1289–1295.
24. Morrissey P.E., Gohh R., Yango A. et al. Renal transplant survival from older donors: a single center experience // *Arch. Surg.* 2004. Vol. 139. P. 384–389.
25. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2326–2333.
26. Nashan B. The role of Certican (everolimus, RAD) in the many pathways of chronic rejection // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 3215–3220.
27. Nashan B., Curtis J.J., Ponticelli C. et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in *de novo* renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. P. 1332–1340.

28. Pascual J., Boletis I.N., Campistol J.M. Everolimus (Certican®) in renal transplantation: a review of trial data, current usage and future directions // *Transplant. Rev.* 2006. Vol. 20. P. 1–18.
29. Pascual J., Cambi V., Dissegna D. et al. Efficacy and safety of 2 doses of everolimus combined with reduced dose Neoral in *de novo* kidney transplant recipients: 24 month analysis // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (Suppl. 11). P. A1010.
30. Pascual J., Marcen R., Ortuno J. Clinical experience with everolimus (Certican) in elderly recipients: the «old-for-old» concept // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. S85–S88.
31. Ponticelli C. Reducing exposure to calcineurin inhibitors following renal transplantation: clinical experience with everolimus (Certican) // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. S69–S71.
32. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B. Fibrosis and atrophy in the renal allograft: interim report and new directions // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2. P. 203–206.
33. Rapamune® Summary of Product Characteristics, 2007.
34. Schuurman H.J., Cotton S., Fuchs S. et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivate: Synergism with cyclosporine // *Transplantation.* 1997. Vol. 64. P. 32–35.
35. Schuurman J.J., Ringers J., Schuler W. et al. Oral efficacy of the macrolide immunosuppressant SDZ RAD and of cyclosporine microemulsion in cynomolgus monkey kidney transplantation // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 737–742.
36. Serkova N., Jacobsen W., Niemann C.U. et al. Sirolimus, but not the structurally related RAD (everolimus), enhances the negative effects of cyclosporine on mitochondrial metabolism in the rat brain // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133. P. 875–885.
37. Serkova N., Litt L., James T.L. et al. Evaluation of individual and combined neurotoxicity of the immunosuppressants cyclosporine and sirolimus by *in vitro* multinuclear NMR spectroscopy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 289. P. 800–806.
38. Serkova N., Litt L., Leibfritz D. et al. The novel immunosuppressant SDZ RAD protect rat brain slices from cyclosporine-induced reduction of high-energy phosphates // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 129. P. 485–492.
39. Smits J.M., Persijn G.G., van Houwelingen H.C. et al. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2. P. 664–670.
40. Stallone G., Schena A., Infante B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352 (13). P. 1317–1323.
41. Tedesco-Silva H. Jr., Vitko S., Pascual J. et al. 2306 and 2307 study groups. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients // *Transpl. Int.* 2007. Vol. 20 (1). P. 27–36.
42. Vitko S., Margreiter R., Weimar W. et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant recipients // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. P. 1532–1540.
43. Vitko S., Margreiter R., Weimar W. et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 2521–2530.
44. Vitko S., Tedesco H., Eris J. et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 626–635.
45. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341 (23). P. 1725–1730.

## НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О.

Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница», Минск

Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе, являясь местом синтеза всех факторов свертывания и их ингибиторов. Заболевания печени приводят к сложным изменениям в гемостазе, при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами, но со сниженным резервом. Все больше накапливается данных о том, что тромбоз воротной и печеночных вен лежит в основе прогрессирования заболевания у пациентов с циррозом и усугубляет нарушения гемостаза. Эти нарушения гемостаза не всегда ведут к спонтанным кровотечениям, которые возникают только при наличии дополнительных факторов, например инфекции. Обычно терапия расстройств коагуляции при заболеваниях печени требуется во время кровотечения или перед выполнением инвазивных процедур. У пациентов с заболеваниями печени в их конечной стадии трансплантация является единственным возможным методом лечения, который способен восстановить нормальный гемостаз и скорректировать генетические дефекты свертывания. Во время трансплантации печени кровотечения обусловлены сопутствующей гипокоагуляцией, развитостью коллатеральной венозной сети вследствие портальной гипертензии и усилением активности фибринолиза.

*Ключевые слова:* заболевания печени, гемостаз

## HEMOSTATIC DISORDERS IN LIVER DISEASES

Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O.

9<sup>th</sup> state clinical hospital, Minsk

The liver is an essential player in the pathway of coagulation in both primary and secondary hemostasis as it is the site of synthesis of all coagulation factors and their inhibitors. Liver diseases are associated with complex changes in coagulation and the delicate balance between pro and antithrombotic factors is preserved but reset to a lower level. There is growing evidence that portal and hepatic vein thrombosis is cause of disease progression in cirrhotic patients and worsens hemostatic abnormalities. These hemostatic abnormalities do not always lead to spontaneous bleeding, which may be triggered only by additional factors, such as infections. Usually therapy for coagulation disorders in liver disease is needed only during bleeding or before invasive procedures. In patients with end stage liver disease liver transplantation is the only treatment available, which can restore normal hemostasis, and correct genetic clotting defects. During liver transplantation hemorrhage may occur due to the pre-existing hypocoagulable state, the collateral circulation caused by portal hypertension and increased fibrinolysis.

*Key words:* liver diseases, hemostasis

Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе. Она является местом синтеза всех факторов свертывания и их ингибиторов за исключением фактора Виллебранда и отвечает за элиминацию комплексов «активированный фактор – ингибитор». Заболевания печени приводят к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза, но при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, поэтому у

пациентов с тяжелыми поражениями печени могут развиваться не только кровотечения, но и тромбозы (табл.) [40]. При циррозе печени нарушается функция тромбоцитов, а вследствие вторичной спленомегалии и снижения синтеза тромбопоэтина развивается тромбоцитопения.

Все вышеперечисленные нарушения гемостаза не всегда приводят к спонтанным кровотечениям. Инфекция (сепсис) является одним из тех факторов, которые смещают баланс в сторону гипокоагуляции, значительно ухудшая свертывание, и тем самым за-

*Статья поступила в редакцию 04.12.09 г.*

**Контакты:** Минов Андрей Федорович. **Тел.** +(375 44) 772-24-37, **e-mail:** andrei.minou@gmail.com

Таблица  
Нарушения гемостаза при заболеваниях печени

Способствует кровотечению	Способствует тромбозу
1. Тромбоцитопения 2. Нарушение функции тромбоцитов 3. Повышение ингибирования тромбоцитов оксидом азота (NO) и простациклином 4. Низкий уровень факторов II, V, VII, IX, X, XI 5. Качественные и количественные нарушения фибриногена 6. Низкий уровень $\alpha_2$ -антиплазмина, тромбином активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ)	1. Повышенный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда 2. Низкий уровень протеина С, протеина S, антитромбина III, $\alpha_2$ -макроглобулина 3. Низкий уровень плазминогена 4. Низкий уровень кофактора II

пускают развитие кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ).

Как правило, терапия нарушений коагуляции требуется только при кровотечении или перед выполнением инвазивных процедур. При развитии конечной стадии заболевания печени трансплантация является единственным методом лечения, который приводит к восстановлению системы гемостаза, в том числе при наличии генетических дефектов свертывания.

## Факторы свертывания

### Прокоагулянтные факторы

Печень является местом синтеза фибриногена и факторов II, V, VII, IX, X, XI и XII. Фактор Виллебранда синтезируется эндотелием, а фактор VIII синтезируется как печеночными, так и внепеченочными синусоидальными эндотелиоцитами, поэтому плазменная концентрация фактора VIII не снижается при заболеваниях печени, а может быть даже повышена [30].

Витамин К является обязательным кофактором для синтеза биологически активных форм факторов II, VII, IX и X. При нарушении  $\gamma$ -карбоксилирования вследствие дефицита витамина К или действия его антагонистов образуются неактивные формы этих факторов. При холестазах снижена продукция желчных кислот, что ведет к уменьшению абсорбции витамина К из тонкого кишечника. Дефицит витамина К можно скорректировать назначением его в дозе 10 мг в сутки в течение 24–48 часов. При паренхиматозных заболеваниях печени страдает синтетическая функция печени, поэтому введение витамина К неэффективно.

При острой печеночной недостаточности в первую очередь снижается концентрация факторов с малым периодом полураспада (факторов V и VII, а затем факторов II и X) [29]. Уровень фактора VIII и фактора Виллебранда обычно повышен. При этом высокий уровень цитокинов ведет к росту уровня тканевого фактора, активации им факторов II, V, VII, X и снижению концентрации последних. В то же время образующийся тромбин быстро инактивируется антитромбином III, что предотвращает активацию и потребление факторов VIII, XI, IX, и их плазменная концентрация остается неизменной [30].

Мутация гена, кодирующего протромбин, является наиболее частой (22% случаев) причиной тромбоза воротной вены у пациентов без цирроза. Мутация гена, кодирующего фактор V, в 20% случаев является причиной тромбоза печеночных вен.

### Фактор Виллебранда

Плазменная концентрация фактора Виллебранда повышается как при острой печеночной недостаточности, так и при хронических заболеваниях печени [2]. Доказана корреляция между тяжестью заболевания печени и уровнем фактора Виллебранда в плазме.

### Фибриноген

Фибриноген является белком острой фазы воспаления, и его концентрация остается в норме либо повышается при заболеваниях печени. Низкая концентрация (ниже 1 г/л) наблюдается только при очень тяжелых поражениях печени вследствие сниженного синтеза. Стоит отметить, что высокая концентрация фибриногена у пациентов с хроническим гепатитом, холестатической желтухой и гепатоцеллюлярной карциномой не ведет к повышению образования сгустков, так как большая часть его нефункциональна [20]. При этом в коагулограмме наблюдается удлинение тромбинового времени (ТВ) при нормальном активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ), протромбиновом времени (ПВ), нормальном или повышенном содержании фибриногена.

### Тромбоциты

При заболеваниях печени часто нарушается функциональная активность тромбоцитов и снижается их количество, что ведет к нарушению первичного гемостаза. Около одной трети пациентов с хроническими заболеваниями печени имеют тромбоцитопению ( $70\text{--}90 \cdot 10^9/\text{л}$ ), которая нарастает параллельно с прогрессированием заболевания и развитием гиперспленизма. Уровень тромбопоэтина повышается при тромбоцитопении, но в меньшей степени, чем это происходит у пациентов с нормальной функцией печени. Вирусный гепатит С, злоупотребление алкоголем, дефицит фолиевой кислоты ведут к миелосупрессии, еще больше снижая число тромбоцитов. Тромбоцитопения при В-вирусном цир-

розе, первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите может быть обусловлена и иммунными механизмами – повышением продукции В-лимфоцитами антител, связывающихся с поверхностными гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов. Сама по себе тромбоцитопения не повышает риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен, но коррелирует с объемом кровопотери во время операции [12].

При патологии печени снижается агрегационная способность тромбоцитов, что обусловлено нарушением механизмов трансдукции сигнала [15]. При холестатических заболеваниях печени часто определяется нормо- или гиперкоагуляция при тромбоэластографии и нормальная или повышенная функция тромбоцитов при исследовании на анализаторе функции тромбоцитов (PFA-100).

Обычно спленэктомия противопоказана пациентам с циррозом печени из-за высокой летальности и высокого риска развития тромбоза воротной вены. Эмболизация селезеночной артерии с уменьшением кровотока на 30–50% нормализует или значительно увеличивает количество тромбоцитов. Постановка трансюгулярного внутривенного портосистемного шунта (TIPS) увеличивает, но не нормализует количество тромбоцитов.

## Антикоагулянтные факторы

### *Антитромбин III*

Антитромбин III (АТ III) – витамин-К-независимый гликопротеин, синтезируемый печенью и эндотелием. При заболеваниях печени его концентрация снижается из-за уменьшения синтеза и/или увеличения потребления при гиперфибринолизе. Обычно дефицит антитромбина III умеренный, и тромботические осложнения крайне редки [9].

### *Протеин С и протеин S*

Протеины С и S – витамин-К-зависимые гликопротеины, синтезируемые преимущественно гепатоцитами. При острых и хронических заболеваниях печени их концентрация снижается вместе с концентрацией других факторов свертывания, что отражает степень нарушения синтетической функции печени [33]. Генетически обусловленный дефицит протеина С обнаруживается у 20% пациентов с синдромом Бадда–Киари, а протеина S – у 7% пациентов с первичным склерозирующим холангитом или тромбозом воротной вены [4].

## Нарушения в фибринолитической системе

Все протеины, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора активатора плазми-

ногена 1 (ИАП-1), синтезируются в печени. При циррозе снижена концентрация в плазме плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, фактора XIII и тромбином активируемого ингибитора фибринолиза. Уровень ТАП повышен при заболеваниях печени вследствие уменьшения его клиренса, в то время как уровень ИАП-1 нормальный или слегка выше нормы. Таким образом, концентрации ИАП-1 недостаточно для нейтрализации ТАП, что ведет к повышению фибринолиза [23]. При острой печеночной недостаточности отмечается высокий уровень ИАП-1, и баланс смещается в сторону гипофибринолиза [38]. Имеются данные, что гиперфибринолиз может быть обусловлен высоким уровнем эндотоксинов в плазме [1], которые всасываются в кровь вместе с асцитической жидкостью. Так как выраженность асцита является одним из критериев оценки по шкале Чайлд-Пью, то гиперфибринолиз коррелирует с тяжестью печеночной дисфункции при циррозе, оцениваемой по этой шкале. Стоит отметить, что не у всех пациентов с циррозом имеет место гиперфибринолиз. Пациенты с холестатическими заболеваниями печени характеризуются нормальной или повышенной коагуляцией: более высокий уровень ИАП-1 по сравнению с заболеваниями печени другой этиологии уравнивает повышенную активность ТАП. До сих пор остается проблематичным предугадать, разовьется ли гиперфибринолиз, который лабораторно не выявляется в стабильном состоянии у пациента с циррозом, при воздействии стрессовых факторов (инфекция, оперативное вмешательство).

### *Диссеминированное и ускоренное внутрисосудистое свертывание*

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) характеризуется внутрисосудистым образованием фибрина вследствие чрезмерной активации свертывающей системы, которая превосходит возможности противосвертывающей системы. Происходит потребление факторов свертывания и тромбоцитов, вторичная активация фибринолиза, что повышает кровоточивость.

Поздние стадии ДВС-синдрома и нарушения гемостаза при циррозе по лабораторным показателям очень схожи: удлинены ПВ и АЧТВ, низкий уровень фибриногена, повышено содержание продуктов деградации фибрина и D-димеров, тромбоцитопения. Поэтому дифференциальный диагноз только по лабораторным данным может быть затруднен. Наличие ДВС-синдрома у пациентов с циррозом печени в настоящее время оспаривается. Несмотря на наличие сходных отклонений в лабораторных тестах, на аутопсии у пациентов с циррозом не находят отложений фибрина, и клинически ДВС-синдром проявляется крайне редко [10].

Более чувствительные тесты, такие как количественное определение фибринопептида А, фрагмен-

та 1+2 протромбина, D-димеров, растворимых фибрин-мономер-комплексов, показывают наличие так называемого феномена ускоренного внутрисосудистого свертывания и фибринолиза у 30% пациентов с циррозом. Феномен ускоренного внутрисосудистого свертывания и фибринолиза более выражен в воротной вене, чем в системном кровотоке [3]. Это связано с более высоким уровнем эндотоксинов в воротной вене, что запускает выброс ИЛ-6 и  $\alpha$ -ФНО, тем самым активируя внутрисосудистое свертывание.

### Прогностическая ценность плазменной концентрации факторов свертывания

При циррозе плазменная концентрация факторов свертывания является индикатором синтетической функции печени. ПВ является частью шкалы Чайлд-Пью, которая наиболее часто используется для оценки тяжести поражения печени. Недавно разработанная шкала MELD, включающая в себя международное нормализованное отношение (МНО), оценивает вероятность смерти в ближайшие 3 месяца и используется для определения первоочередности в трансплантации печени [26].

Определение концентрации факторов свертывания не дает существенной дополнительной информации по сравнению с определением ПВ и МНО. Многофакторный анализ прогностических факторов у пациентов с циррозом показал, что уровень фактора VII был независимым предиктором выживаемости: фактор VII < 34% соответствовал летальности 93% в ближайшие 10 месяцев [45].

При фульминантной печеночной недостаточности уровень фактора V может служить для определения показаний к трансплантации печени: трансплантация печени показана, когда фактор V ниже 20% у пациентов младше 30 лет и ниже 30% у пациентов старше 30 лет [5].

### Оценка риска развития тромбозов

Тромбозы иногда «парадоксально» случаются у пациентов с циррозом даже в тех ситуациях, когда клинически имеется повышенный риск развития кровотечений. Несмотря на гипокоагуляцию по данным лабораторных тестов, этих пациентов не следует рассматривать как находящиеся вне риска развития тромбоза. Wanless с соавт. считают, что тромбоз воротной вены или печеночных вен является причиной прогрессирования заболевания. Тромбозы воротной вены или печеночных вен были обнаружены в 70% трансплантированных печеней, и в 36% имелись гистологические признаки хронического тромбоза [47].

Тромбоз воротной вены осложняет течение цирроза в 0,6–15% случаев и ведет к ухудшению

функции печени, развитию асцита, а в некоторых случаях – к мезентериальным инфарктам. У таких пациентов показано раннее назначение антикоагулянтов, что позволяет добиться реканализации в 50% случаев и предупредить распространение тромба без развития геморрагических осложнений.

При синдроме Бадда–Киари антикоагулянты следует назначить сразу же после установления диагноза, так как сопутствующие этому заболеванию генетические дефекты, ведущие к тромбозам, до сих пор полностью не изучены. Раннее назначение антикоагулянтов улучшает прогноз. Антикоагулянтная терапия должна быть продолжена и после пересадки печени из-за высокого риска рецидива и развития тромботических осложнений после трансплантации.

У пациентов с холестатическими заболеваниями печени тромбоэластография часто выявляет гиперкоагуляцию. Эти пациенты могут быть склонны к тромбозам.

Риск тромбоза глубоких вен и тромбоза легочных артерий при циррозе плохо изучен, но описан в литературе [16]. Пока нет рекомендаций ни по лечению тромботических осложнений, ни по их профилактике, например при фибрилляции предсердий, у пациентов с циррозом печени.

### Оценка риска развития кровотечения

Роль, которую играют изменения коагуляции в развитии кровотечений при циррозе, до конца не определена. Частично это объясняется сложностью (в том числе и высокой стоимостью) определения прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов и баланса между ними (табл.) [40]. К тому же очень мало тестов, которые отражают процесс коагуляции *in vivo*. В одном из недавних исследований *in vitro* изучалось образование тромбина у пациентов с циррозом – оно было не нарушено. Авторы это объясняют тем, что нарушения в свертывающей и противосвертывающей системах происходят параллельно. Однако методы оценки гемостаза *in vitro* имеют ряд ограничений, одно из главных – это использование фосфолипидов вместо активированных тромбоцитов [44].

Роль нарушений системы гемостаза в кровотечении из варикозно расширенных вен (ВРВ) неясна. Гиперфибринолиз способствует, но не является непосредственной причиной развития кровотечений. Высокий уровень продуктов деградации фибрина, как маркеров активного фибринолиза, ассоциирован с более высоким риском кровотечения по сравнению с пациентами, у которых в плазме отсутствуют продукты деградации фибрина (относительный риск = 8,0). В настоящий момент только количество баллов по шкале Чайлд-Пью и эндоскопические пара-

метры ВРВ остаются главными прогностическими факторами развития кровотечения [46]. Изучалась роль инфекции и эндогенных гепариноподобных субстанций, определяемых тромбозластографически, в кровотечении из ВРВ пищевода. Вurtoughs с соавт. показал, что ухудшение коагуляции во время инфекции обусловлено наличием в крови определяемых тромбозластограммой субстанций, похожих на низкомолекулярный гепарин. Инфекция может быть пусковым фактором в развитии кровотечения, и оба фактора (инфекция и гепариноподобные субстанции) могут обуславливать персистенцию кровотечения у части пациентов [7].

### Новые возможности в исследовании системы гемостаза

Рутинно используемые лабораторные тесты, такие как определение АЧТВ и ПВ, имеют ряд существенных недостатков. Во-первых, исследуется не цельная кровь, а плазма. Во-вторых, оценивается только прокоагулянтная составляющая гемостаза. В-третьих, возможно получение недостоверных результатов при высоком уровне билирубина. Большими диагностическими возможностями обладает метод тромбозластометрии. Исследование проводится на цельной крови и позволяет в короткие сроки (10–15 минут) дифференцировать причину гипокоагуляции: дефицит факторов свертывания, наличие ингибиторов факторов свертывания (гепарин), гиперфибринолиз, качественные и количественные изменения фибриногена и тромбоцитов. Это дает возможность применить специфически направленную терапию вместо мультитрансфузионного подхода.

### Инвазивные процедуры

В стандарт обследования для оценки риска кровотечения перед инвазивными процедурами входит определение ПВ и количества тромбоцитов. У пациентов с циррозом отмечается более высокий уровень летальности во время операции [37], что в 60% связано с большой кровопотерей. Более ранние исследования выявили следующую зависимость: удлинение протромбинового времени на 1,5 и более секунд и на 2,5 и более секунд соответствуют летальности в 47 и 87% соответственно [21]. Поэтому удлинение ПВ более чем на 3 секунды и количество тромбоцитов менее 50 000/мм<sup>3</sup> можно считать относительными противопоказаниями для планового оперативного вмешательства у пациентов с циррозом.

Биопсия печени широко используется для диагностики и определения степени тяжести поражения печени и выраженности фиброза. Более того,

биопсия печени необходима для диагностики реакции отторжения после трансплантации печени. Эта процедура осложняется кровотечением в 0,35–0,5% случаев, летальность при развитии этого осложнения составляет 0,1%. В одном из исследований у пациентов, которым выполнялась лапароскопическая биопсия печени, не было выявлено корреляции между риском кровотечения из места пункции и результатами коагуляционных тестов [18]. Несмотря на отсутствие пороговых значений коагуляционных тестов, отклонения выше которых ассоциированы с риском развития кровотечения при лапароскопической биопсии печени, перед чрескожной биопсией печени все же рекомендуется определять МНО и количество тромбоцитов. Исследование, проведенное Британским обществом гастроэнтерологов в 1991 году, показало, что риск развития кровотечения у пациентов с МНО > 1,5 в два раза выше. В литературе не существует единого мнения относительно нижней границы числа тромбоцитов для выполнения биопсии печени. Руководство Британского общества гастроэнтерологов [22] рекомендует поддерживать число тромбоцитов более 80 000 в мм<sup>3</sup>, рекомендации же клиники Мейо – 50 000/мм<sup>3</sup> в качестве порогового значения. Если лабораторные тесты выходят за указанные выше пределы, то может быть выполнена трансюгулярная биопсия печени, которая является более безопасной и не требует заместительной терапии свежезамороженной плазмой или тромбоцитарной массой.

При небольших манипуляциях, таких как торакоцентез, парацентез или люмбальная пункция, у пациентов с заболеваниями печени нет четких рекомендаций по нижним границам коагуляционных тестов для выполнения этих процедур. Противопоказаниями к ним являются только ДВС-синдром или гиперфибринолиз.

### Коагуляция при инфекции и сепсисе

Общая частота инфекционных осложнений при циррозе составляет около 30%. Инфекции ассоциированы с высоким риском ранних повторных кровотечений и более высокой летальностью. Подтверждением этому служит тот факт, что профилактическое назначение антибиотиков ведет к снижению частоты повторных кровотечений [24].

Вurtoughs с соавт. изучали данные тромбозластографии и выявили, что у 20 пациентов с циррозом печени, у которых развилось раннее повторное кровотечение, ухудшение параметров тромбозластографии отмечалось уже за день до повторного кровотечения. Кроме того, пациенты с бактериальной инфекцией имели более выраженные изменения на тромбозластограмме. Тот факт, что эти изменения корригировались *in vitro* добавлением гепарина-



зы 1 – фермента, который разрушает гепариноподобные субстанции, – говорит о том, что изменения были обусловлены наличием последних [7]. Гепариноподобные вещества определялись в крови не только за сутки до кровотечения из ВРВ пищевода, но и спустя несколько часов после него [43]. На основании этих данных была выдвинута гипотеза, что эндотоксины и воспаление (вследствие инфекции) могут способствовать выбросу гепариноподобных субстанций из эндотелия и тучных клеток [7]. Кроме того, сепсис ведет к ухудшению функции тромбоцитов, снижению их количества и способности к агрегации (последнее обусловлено повышенной продукцией NO), что еще больше нарушает гемостаза.

### Терапия нарушений гемостаза у пациентов с циррозом печени

Коррекция нарушений коагуляции при заболеваниях печени показана только при кровотечении из ВРВ, во время операции или перед выполнением инвазивных манипуляций.

Внутривенное введение витамина К в дозе 10 мг в сутки в течение 24–48 часов ликвидирует его дефицит.

Свежезамороженная плазма (СЗП) содержит все факторы свертывания, и ее введение позволяет скорректировать удлиненное протромбиновое время, но степень коррекции зависит от дозы СЗП и исходного уровня протромбинового времени. Ведет ли нормализация протромбинового времени к улучшению гемостаза, до конца не выяснено. К тому же эта коррекция кратковременна (24–48 часов). Ее длительность зависит от периода полураспада факторов свертывания (особенно фактора VII). Наиболее частым показанием к трансфузии СЗП является наличие кровотечения у пациентов с МНО  $\geq 2$  или удлинением протромбинового времени более чем на 4 секунды [17]. Во время операции или перед выполнением инвазивных манипуляций заместительная терапия показана при удлинении протромбинового времени на 50% от нормы (т. е. при МНО = 2) [17]. Трансюгулярная биопсия должна выполняться, когда не удалось добиться полной коррекции коагулопатии трансфузией СЗП. При массивной трансфузии эритроцитарной массы во избежание снижения концентрации факторов свертывания вследствие дилуции на каждые две дозы эритроцитарной массы переливают одну дозу свежемороженой плазмы. Чтобы увеличить активность факторов свертывания на 1–2%, необходимо перелить СЗП в дозе 1 мл/кг. Достичь адекватного восполнения дефицита факторов трудно из-за необходимости трансфузии большого объема СЗП, что нежелательно у пациентов с циррозом, у которых объем циркулирующей крови и так повышен, а при

острой печеночной недостаточности увеличение объема плазмы может вызвать повышение внутричерепного давления. Более того, из-за короткого периода полураспада некоторых факторов свертывания введение свежемороженой плазмы следует повторять через каждые 6–12 часов.

При низком количестве тромбоцитов переливают тромбоцитарную массу, один пакет на каждые 10 кг массы тела, с контролем числа тромбоцитов через час после окончания введения. Стоит отметить, что отсутствует корреляция между снижением времени кровотечения, повышением количества тромбоцитов и улучшением гемостаза [22].

Криопреципитат содержит фактор VIII, фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин, фактор XIII. Благодаря тому что достаточно введения небольших объемов (30–50 мл/1 доза/10 кг), криопреципитат может быть полезен у пациентов с циррозом или острой печеночной недостаточностью.

Десмопрессин является аналогом антидиуретического гормона, повышает уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, возможно, за счет стимуляции высвобождения их из эндотелия. Десмопрессин уменьшает время кровотечения, улучшает первичный гемостаз в дозе 0,3 мкг/кг у пациентов с печеночной недостаточностью. Однако рандомизированное исследование, в котором сравнивалась терапия кровотечения из ВРВ терлипрессином и комбинацией терлипрессина с десмопрессинном, не выявило различий между группами по частоте повторных кровотечений в первые 24 часа [19]. В еще одном рандомизированном исследовании введение десмопрессина не снижало кровопотери при резекции печени, несмотря на повышение уровня фактора VIII и фактора Виллебранда [48].

Рутинное введение антитромбина III не рекомендуется.

Рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) первоначально был разработан для лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии A и B. Однократное введение rFVIIa у пациентов с циррозом дозозависимо корректирует удлиненное ПВ. Рандомизированное исследование, в котором изучалось применение rFVIIa у 71 пациента при лапароскопической биопсии печени, не выявило различий с контрольной группой по времени кровотечения [31]. При острой печеночной недостаточности rFVIIa может быть предпочтителен для нормализации протромбинового времени с целью создания условий для постановки датчика внутричерепного давления. В рандомизированном исследовании у пациентов с кровотечением из ВРВ введение rFVIIa приводило к незначительному снижению частоты повторных кровотечений, но не было различий с контрольной группой по потребности в трансфузии [6]. В другом исследовании 10 пациентам с

кровотечением из ВРВ вводили rFVIIa для достижения гемостаза, но у 6 развилось раннее повторное кровотечение, и все они умерли, что подтверждает кратковременность действия препарата [14]. Учитывая возможность развития тромбозов и запуска ДВС-синдрома, безопасность применения rFVIIa у пациентов с циррозом необходимо изучить в больших рандомизированных исследованиях.

## Трансплантация печени

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) – единственный метод лечения конечной стадии заболеваний печени. Улучшения в анестезиологическом обеспечении, хирургической технике и консервации органа позволили в последние годы значительно снизить потребность в трансфузии [27]. Тем не менее объем кровопотери сильно варьирует, и в большинстве исследований коррелирует с высокой летальностью, плохой функцией трансплантата и риском инфекционных осложнений [36]. В настоящее время в некоторых случаях удается провести операцию без переливания эритроцитарной массы.

Ни предоперационные коагуляционные тесты, ни маркеры фибринолиза во время операции не позволяют предположить интраоперационную кровопотерю [42], объем которой зависит от развитости коллатерального кровообращения вследствие портальной гипертензии и предшествующих операций на органах брюшной полости.

Нарушения в системе гемостаза во время трансплантации печени зависят от хирургических этапов операции (преагепатический период, агепатический период, постреперфузионный период) и послеоперационного периода.

### *Преагепатический период*

Первый этап операции характеризуется большой травматичностью из-за рассечения спаек и пересечения множества коллатеральных сосудов. Как правило, наблюдаются умеренные нарушения коагуляции и умеренная кровопотеря, которая коррелирует со сложностью гепатэктомии и степенью выраженности гипокоагуляции до операции. Этиология заболевания печени влияет на кровопотерю и, соответственно, на потребность в трансфузии. При гепатоцеллюлярной карциноме, холестатических поражениях печени (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз) наблюдается склонность к гиперкоагуляции, определяемая по тромбоэластограмме, и менее выражена фибринолитическая активность, поэтому антифибринолитические препараты не назначаются. При трансплантации у детей по поводу билиарной атрезии нарушения коагуляции не столь значительны, как при циррозе другой этиологии.

### *Агепатический период*

В этот период кровопотеря минимальна, так как основные сосуды пережаты, но вследствие изменений в гемостазе кровотечения иногда развиваются. Наличие гиперфибринолиза в этот период операции доказано большим количеством исследований. Происходит увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена, который не элиминируется печенью, выключенной из кровотока. Доказательством активного фибринолитического процесса служат одновременное снижение  $\alpha_2$ -антиплазмина и плазминогена и увеличение продуктов деградации фибрина и фибриногена. В исследованиях, оценивавших изменение концентрации факторов свертывания после применения рекомбинантного активированного фактора VII при трансплантации печени, отмечалось резкое возрастание продукции тромбина, укорочение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, но активность фибринолиза не изменялась [34].

### *Реперфузия и постреперфузионный период*

Реперфузия – ключевой момент операции, ведущий к значительным нарушениям свертывания. Спустя минуты после реперфузии может развиваться неконтролируемое диффузное кровотечение.

Гиперфибринолиз является самым важным и значительным фактором, обуславливающим объем кровопотери во время трансплантации. Активность фибринолиза снижается в течение 60 минут после реперфузии, и остается повышенной при плохой функции трансплантата.

Секвестрация тромбоцитов в трансплантате также способствует кровоточивости. В экспериментах показано, что разница между содержанием тромбоцитов в артериальной и венозной крови новой печени может достигать 55%. Более того, в этом периоде ухудшается агрегация тромбоцитов [25]. Симптомы ДВС-синдрома после реперфузии свидетельствуют о плохом качестве трансплантированного органа.

После реперфузии в 25–95% случаев отмечается выброс в кровоток гепарина или гепариноподобных веществ [35]. Введение протамина сульфата (50 мг) позволяет нейтрализовать гепарин. В одном из исследований наличие гепариноподобных субстанций было подтверждено тромбоэластографией с использованием фермента гепариназы I. Повышение потребности в трансфузии эритроцитарной массы коррелировало с наличием гепарина в крови. Следует отметить, что гепариноподобные эффекты на тромбоэластограмме обнаруживаются до реперфузии даже у пациентов, не получавших гепарин.

Антифибринолитическая терапия используется во время трансплантации для сокращения кровопотери и времени операции. К препаратам, подавляющим фибринолиз и используемым во время трансплантации, относятся апротинин, ипсилон аминокaproновая кислота и транексамовая кислота. Апротинин

является ингибитором сериновых протеаз. Он также обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием [41]. Апротинин должен использоваться только по строгим показаниям из-за риска развития анафилактических реакций, почечной дисфункции и инсульта. Мультицентровое исследование, проведенное на 4357 пациентах, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам, выявило более высокую частоту развития инсульта при применении апротинина по сравнению с другими антифибринолитическими препаратами [32]. Ипсилон аминокaproновая кислота взаимодействует с плазминогеном, который связался с фибриногеном, тем самым препятствуя превращению плазминогена в плазмин. Только в одном проспективном рандомизированном исследовании показано, что аминокaproновая кислота подавляет фибринолиз, снижает потребность в трансфузии эритроцитарной массы и не вызывает тромботических осложнений. Стоит отметить, что снижение потребности в трансфузии по сравнению с контрольной группой было незначительным [28]. Подобно аминокaproновой кислоте, транексамовая кислота также подавляет фибринолиз, но она в 6–10 раз мощнее первой. В дозе 2 мг/кг/час транексамовая кислота уменьшает активность фибринолиза и кровопотерю [13].

Интраоперационный мониторинг коагуляции во время трансплантации печени является общепринятой практикой. Использование тромбоэластографии позволяет быстро оценить состояние коагуляции в целом. На основании данных тромбоэластографии возможна целенаправленная терапия компонентами крови и фармакологическими средствами [39]. Недавно тромбоэластографию стали применять для послеоперационного мониторинга коагуляции у живых доноров после резекции части печени для выполнения родственной трансплантации. У этих пациентов выраженность гиперкоагуляции коррелирует с риском развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде [11].

#### **Послеоперационный период**

К концу вторых-третьих суток после операции при адекватной функции трансплантата показатели гемостаза нормализуются. Тромбоцитопения часто сохраняется в раннем послеоперационном периоде, в основном вследствие активации и потребления тромбоцитов после реперфузии трансплантата, и по мере восстановления функции печени уменьшается. При нормальной синтетической функции печени уровень тромбопоэтина в крови значительно повышается в первый день, что ведет к увеличению числа тромбоцитов с 5-х суток. Нормализация количества тромбоцитов отмечается после 14-х суток. Наблюдаемая у некоторых пациентов стойкая тромбоцитопения связана с сохраняющейся спленомегалией.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Заболевания печени приводят к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза, при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, поэтому у пациентов с тяжелыми поражениями печени могут развиваться не только кровотечения, но и тромбозы. Так, во время операции у пациентов с циррозом зачастую наблюдается повышенная кровоточивость, а кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода является основной причиной смерти. С другой стороны, все больше накапливается данных, что в основе прогрессирования заболевания лежит тромбоз воротной вены [47]. Предварительные результаты исследования по изучению прогрессирования фиброза после трансплантации печени по поводу гепатита С (WACT-F trial) показали, что назначение варфарина позволяет значительно замедлить этот процесс в трансплантате [8]. В последнее время наблюдается повышенный интерес со стороны исследователей к эндотелию и изучению его роли в локальной регуляции гемостаза.

Таким образом, в настоящий момент остается много вопросов без ответа, и еще рано говорить о том, что мы имеем полное представление о нарушениях гемостаза при заболеваниях печени.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Agarwal S., Joyner K.A.Jr., Swaim M.W. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3218–3224.
2. Albornoz L. et al. Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis: relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 451–455.
3. Ben-Ari Z., Osman E., Hutton R.A., Burroughs A.K. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 2977–2982.
4. Bhattacharyya M. et al. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India // *Am. J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 121. P. 844–847.
5. Bismuth H. et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience // *Ann. Surg.* 1995. Vol. 222. P. 109–119.
6. Bosch J. et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 127. P. 1123–1130.
7. Burroughs A.K. et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 37. P. 463–470.

8. *Burroughs A.K. et al.* Anticoagulation after liver transplantation: a retrospective audit and case-control study // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009. Vol. 8 (20). P. 615–618.
9. *Carmassi F., Morale M., De Negri F., Carrai M.* Modulation of hemostatic balance with antithrombin III replacement therapy in a case of liver cirrhosis associated with recurrent venous thrombosis // *J. Mol. Med.* 1995. Vol. 73. P. 89–93.
10. *Carr J.M.* Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis // *Hepatology*. 1989. Vol. 10. P. 103–110.
11. *Cerutti E. et al.* Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation // *Liver. Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 289–294.
12. *Clavien P.A. et al.* Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation // *Ann. Surg.* 1994. Vol. 220. P. 109–120.
13. *Dalmau A. et al.* The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study // *Liver. Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 279–284.
14. *Ejlersen E. et al.* Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 1081–1085.
15. *Escolar G. et al.* Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation // *Haematologica*. 1999. Vol. 84. P. 614–619.
16. *Espiritu J.D.* Pulmonary embolism in a patient with coagulopathy from end-stage liver disease // *Chest*. 2000. Vol. 117. P. 924–925.
17. *Everson G.T.* A hepatologist's perspective on the management of coagulation disorders before liver transplantation // *Liver. Transpl. Surg.* 1997. Vol. 3. P. 646–652.
18. *Ewe K.* Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation // *Dig. Dis. Sci.* 1981. Vol. 26. P. 388–393.
19. *Franchis R. et al.* Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. *New Italian Endoscopic Club // Hepatology*. 1993. Vol. 18. P. 1102–1107.
20. *Francis J.L., Armstrong D.J.* Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenemia of liver disease // *Haemostasis*. 1982. Vol. 11. P. 215–222.
21. *Garrison R.N., Cryer H.M., Howard D.A., Polk H.C.Jr.* Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 199. P. 648–655.
22. *Grant A., Neuberger J.* Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice // *British Society of Gastroenterology. Gut*. 1999. Vol. 45 Suppl. 4. P. IV1–IV11.
23. *Hersch S.L., Kunelis T., Francis R.B.Jr.* The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor // *Blood*. 1987. Vol. 69. P. 1315–1319.
24. *Hou M.C. et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. P. 746–753.
25. *Hutchison D.E. et al.* Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation // *Arch. Surg.* 1968. Vol. 97. P. 27–33.
26. *Kamath P.S. et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. P. 464–470.
27. *Kang Y.G. et al.* Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation // *Anesth. Analg.* 1985. Vol. 64. P. 888–896.
28. *Kang Y.G. et al.* Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation // *Anesthesiology*. 1987. Vol. 66. P. 766–773.
29. *Kerr R. et al.* Effects of acute liver injury on blood coagulation // *J. Thromb Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 754–759.
30. *Kerr R.* New insights into haemostasis in liver failure // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2003. Vol. 14. (Suppl 1). P. S43–S45.
31. *Jeffers L. et al.* Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. P. 118–126.
32. *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.
33. *Mannucci P.M., Vigano S.* Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation // *Lancet*. 1982. Vol. 2. P. 463–467.
34. *Meijer K. et al.* Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003. Vol. 14. P. 169–174.
35. *Moriau M., Kestens P.J., Masure R.* Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation // *Pathol Eur.* 1969. Vol. 4. P. 172–182.
36. *Palomo Sanchez J.C. et al.* Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45. P. 1026–1033.
37. *Perkins L., Jeffries M., Patel T.* Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. P. 1123–1128.
38. *Pernambuco J.R. et al.* Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure // *Hepatology*. 1993. Vol. 18. P. 1350–1356.
39. *Salooja N., Perry D.J.* Thrombelastography // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001. Vol. 12. P. 327–337.
40. *Senzolo M. et al.* New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (48). P. 7725–7736.
41. *Shore-Lesserson L.* Point-of-care coagulation monitoring for cardiovascular patients: past and present // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002. Vol. 16. P. 99–106.
42. *Steib A. et al.* Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict // *Can J. Anaesth.* 2001. Vol. 48. P. 1075–1079.

43. *Thalheimer U. et al.* Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding // *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 310–311.
44. *Tripodi A. et al.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. P. 553–558.
45. *Violi F. et al.* Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. CALC Group // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 96–100.
46. *Violi F. et al.* Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients // CALC Group. *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 76. P. 177–183.
47. *Wanless I.R. et al.* Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology*. 1995. Vol. 21. P. 1238–1247.
48. *Wong A.Y. et al.* Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy // *Can J. Anaesth.* 2003. Vol. 50. P. 14–20.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ 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.*  
ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Острое повреждение почек является одним из наиболее частых и серьезных осложнений у пациентов при операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца, в значительной степени определяющим прогноз. Приоритетным направлением является разработка профилактических мер и оптимальных методов лечения, в первую очередь заместительной почечной терапии (ЗПТ). До настоящего времени не известно ни одного препарата, обладающего доказанными нефропротективными свойствами. По некоторым данным, применение профилактического диализа позволяет снизить потребность в послеоперационной ЗПТ. Постоянные и интермиттирующие методики ЗПТ являются взаимодополняющими. Современными тенденциями являются раннее и даже профилактическое использование ЗПТ и повышение ее эффективности. Однако нет ясности, насколько должны быть расширены показания и до какой степени увеличена доза ЗПТ для достижения оптимальных результатов.

*Ключевые слова: острое повреждение почек, кардиохирургия, предупреждение, заместительная почечная терапия*

## PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS AND HEART TRANSPLANTATION

*Kopylova Y.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

Acute renal failure is one of the most frequent and life-threatening complications after cardiac surgery, which determines the outcome. The priority is the development of preventive measures and best treatments, in the first place – renal replacement therapy (RRT). To date, any medicines with proven nephroprotective properties is unknown. According to some reports, the use of prophylactic dialysis reduces the need for postoperative RRT. Continuous and intermittent methods of RRT are complementary. Early or even prophylactic use of RRT with increasing effectiveness are the current trends. However, it is unclear where is the limit of extended indications for RRT and what it's optimal dose.

*Keywords: acute kidney injury, cardiac surgery, prevention, renal replacement therapy*

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений у пациентов при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением (ИК) и транс-

плантации сердца (ТС), в значительной степени определяющим прогноз. Поэтому разработка профилактических мер и оптимальных методов лечения, в первую очередь ЗПТ, является приоритетным на-

*Статья поступила в редакцию 24.11.09 г.*

**Контакты:** Копылова Ю.В., врач-нефролог отделения гемодиализа ФГУ ФНЦТИО. Тел. 8-985-238-71-72 (моб.), 8 (499) 158-22-33 (раб.), e-mail: julika.dr@gmail.com

правлением для достижения лучших результатов у данной группы пациентов.

### Возможности профилактики развития ОПП

Данные об эффективности применения различных медикаментозных средств и заместительной терапии с целью профилактики ОПП в процессе ИК противоречивы; к настоящему времени не известно ни одного препарата, обладающего нефропротективными свойствами. Отсутствие успехов в этой области может быть объяснено рядом причин. Во-первых, патофизиология ОПП, возникающего после операций с ИК, многофакторна, и маловероятно, что воздействие на отдельные ее механизмы приведет к заметному успеху. Во-вторых, к неудаче, возможно, приводит позднее (продиктованное уже заметным повышением концентрации креатинина крови) назначение медикаментов. В третьих, исследования часто проводятся в популяциях пациентов с малым риском ОПП после ИК, и это может маскировать благоприятный эффект лечения. И наконец, в большинстве случаев в исследования включаются небольшие группы пациентов, а профилактическое лечение начинается до возникновения ОПП, и это не позволяет выявить статистически значимого эффекта.

Лекарственные препараты, применяемые для предупреждения ОПП, возникающей при операциях с ИК, можно разделить на группы в соответствии с преобладающим механизмом действия.

#### *Препараты, увеличивающие почечный кровоток*

Допамин в небольших дозах, стимулируя допаминовые рецепторы DA-1 и DA-2, увеличивает почечный кровоток, вызывая дилатацию интерлобулярных артерий, а также афферентных и эфферентных гломерулярных артериол. Он также ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Несмотря на широкое применение допамина, его эффективность при ОПП не доказана ни после кардиохирургических операций [1, 2], ни в других ситуациях [3]. Недостаточная эффективность малых доз допамина у пациентов с риском ОКН была показана в мета-анализе, включившем 3359 больных [4]. Не было отмечено эффективности допамина с точки зрения смертности, потребности в ЗПТ или частоты каких-либо осложнений. В то же время этот препарат может вызывать тахикардию, нарушения ритма, ишемию миокарда и кишечника. Таким образом, допамин не может быть рекомендован в качестве нефропротективного лекарства.

Фенолдопам – селективный агонист DA-1-рецепторов – исследовался рядом авторов с целью предупреждения ОПП с противоречивыми результатами. У пациентов с хроническими заболеваниями

почек, которым выполнялась коронарография, фенолдопам оказался неэффективным с точки зрения снижения смертности в 30-дневном периоде, потребности в ЗПТ и повторной госпитализации [5]. Однако в 3 других исследованиях показано снижение частоты почечной дисфункции при применении этого препарата у пациентов после кардиохирургических операций [6–8]. В исследовании Vove с соавт. у 80 кардиохирургических пациентов с базовым клиренсом креатинина 50 мл/мин фенолдопам не снижал частоту ОПП в целом и потребность в ЗПТ в частности [9]. По данным Brienza с соавт., у 110 больных в критическом состоянии с ранней почечной дисфункцией (креатинин  $\leq 1,5$  мг/дл (132 мкмоль/л), но  $\geq 3,5$  мг/дл (308 мкмоль/л) после внутривенной инфузии фенолдопама отмечалось снижение концентрации креатинина в плазме не менее чем на 10%. Однако средняя пиковая концентрация креатинина плазмы и количество мочи в этой группе пациентов значимо не отличались от этих показателей в контрольной группе [10]. Потенциальным осложнением при введении фенолдопама является системная артериальная гипотензия, вследствие которой снижается кровоток в почках. Таким образом, нивелируется положительное влияние этого препарата на почечную вазодилатацию. Системного гипотензивного эффекта можно избежать локальной инфузией фенолдопама непосредственно в почечные артерии при помощи специального устройства [11]. В настоящее время в США планируется клиническое исследование по применению фенолдопама для увеличения почечного кровотока в комбинации с MESNA для нейтрализации свободных радикалов и снижения оксидантного повреждения, связанного с реперфузией [11].

Предполагалось, что теofilлин, неселективный антагонист аденозина, может блокировать вазоконстрикцию, воздействуя на A1-аденозиновые рецепторы, и таким образом увеличивать почечный кровоток. Однако, по данным Kramer с соавт., внутривенная инфузия теofilлина пациентам при АКШ не снижает частоту возникновения ОПП [12].

#### *Препараты, увеличивающие натрийурез*

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) ингибирует реабсорбцию натрия в мозговом собирательном канальце, увеличивает натрийурез и КФ [13]. Sward с соавт. использовали рекомбинантный человеческий ANP (rhANP) для лечения ОПП у пациентов с миокардиальной недостаточностью, нуждавшихся в инотропной поддержке после кардиохирургических операций. У больных, получавших rhANP, потребность в ЗПТ к 21-му дню от начала лечения была значимо ниже, чем в контрольной группе. В этом исследовании для профилактики артериальной гипотензии ANP вводили с меньшей скоростью (50 по сравнению с 200 нг/кг/мин) и в те-

чение более длительного времени, чем в предшествующих исследованиях, когда нефропротективного эффекта достигнуто не было [14].

По данным литературы, не менее 70% больных с ОПП назначают диуретики (фуросемид в 98% случаев). При этом в 59% такие назначения производятся до консультации с нефрологом. Несмотря на столь широкое применение этих препаратов, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с ОПП весьма противоречивы [15].

Теоретически диуретики должны оказывать благоприятное воздействие при ОПП, предупреждая обструкцию канальцев отслоившимися эпителиальными клетками и снижая потребность в кислороде путем ингибирования Na-K-2Cl котранспорта в петле Генле [16]. В исследовании Lassnigg с соавт. фуросемид не оказывал нефропротективного эффекта, как в сравнении с плацебо, так и с допамином [17]. Подобные негативные результаты были получены и другими авторами [18, 19]. По данным ретроспективного обсервационного исследования Mehta с соавт., у пациентов с ОКН в отделениях интенсивной терапии применение диуретиков увеличивает риск летального исхода и невозможности функции почек [20]. Таким образом, для назначения диуретиков в послеоперационном периоде должны быть веские основания.

#### **Осмотические агенты**

Маннитол оказывает осмотическое диуретическое действие, способствует уменьшению обструкции канальцев и выведению свободных радикалов. Его часто добавляют в раствор, которым заполняют контур ИК с целью сохранения диуреза в процессе процедуры, уменьшения отека тканей и связывания свободных радикалов [21, 22]. Однако более поздние исследования не подтвердили благоприятного действия маннитола при ОПП [23, 24]. По данным Carsoana с соавт., у пациентов, получавших маннитол и допамин, отмечено увеличение экскреции  $\beta$ -2 микроглобулина с мочой, что свидетельствует об усилении канальцевого поражения [23].

Sirivella с соавт. исследовали пациентов с олиго- и анурией после кардиохирургических операций. Группа из 100 больных была разделена на 2 подгруппы случайным образом. Больным 1-й группы периодически вводили петлевые диуретики, а больным 2-й группы производилось постоянное введение маннитола, фуросемида и допамина (2 мг/кг/мин). Потребность в ЗПТ возникла у 90% пациентов 1-й группы и у 6,7% пациентов 2-й группы. Более того, чем раньше начинали введение упомянутой комбинации препаратов пациентам 2-й группы, тем раньше у них отмечалось восстановление функции почек [25]. Несмотря на то что эти результаты представляются очень впечатляющими, без дальнейших исследований подобный подход не может

быть рекомендован для широкого использования в клинике.

#### **Препараты, блокирующие воспаление**

Медиаторы воспаления являются привлекательной целью терапевтического воздействия для предупреждения не только ОПП, но и других осложнений ИК. Пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы, блокирует активацию нейтрофилов фактором некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-1, а также высвобождение ФНО- $\alpha$  воспалительными клетками [26]. Zhang с соавт. показали, что пентоксифиллин уменьшает миокардиальную недостаточность и высвобождение ФНО- $\alpha$  в ишемически-реперфузионной модели [27]. В то же время Boldt с соавт. не отметили какого-либо влияния пентоксифиллина на функцию почек у пожилых пациентов после кардиохирургических операций [28]. По данным Loef с соавт., дексаметазон также не обладает нефропротекторным действием у пациентов после операций с ИК [29]. Shernan с соавт. обнаружили, что однопочечные антитела, специфические для человеческого компонента комплемента C5 (пекселизумаб), тормозят активацию комплемента и послеоперационное повреждение миокарда у пациентов с ИК [30]. Однако функция почек в этой работе не исследовалась. Suci с соавт. и Tossios с соавт. показали, что N-ацетилцистеин блокирует воспаление и оксидативный стресс у кардиохирургических больных [31, 32]. В то же время это вещество оказалось неэффективным для предупреждения нефропатии, индуцированной рентгенконтрастными средствами [33]. Burns с соавт. также не обнаружили положительного влияния N-ацетилцистеина на частоту возникновения ОПП у пациентов после ИК [34].

В связи с возможной ролью воспаления в патогенезе ОПП в настоящее время проводятся работы по созданию ряда новых противовоспалительных препаратов, клинические исследования которых планируются в течение ближайших нескольких лет [35].

Аналоги спингозин-1-фосфата влияют на селективную миграцию лимфоцитов во вторичной лимфоидной ткани и на модели ишемически-реперфузионного повреждения и, соответственно, обладают нефропротекторными свойствами [36]. Активаторы аденозиновых 2A-рецепторов, оказывая модулирующее воздействие на медиаторы воспаления, также демонстрируют способность защищать почки от ишемически-реперфузионного повреждения [37]. К другим потенциальным противовоспалительным средствам относятся фибраты, селективные активаторы ИЛ-6 и ингибиторы индуцируемой синтетазы оксида азота [35].

#### **Препараты других групп**

В процессе кардиохирургического вмешательства и в послеоперационном периоде происходит активация симпатической нервной системы, что



может вести к нарушению функции почек через гемодинамические механизмы. Клонидин (активатор альфа-2-адренорецепторов) используется для смягчения этого эффекта, улучшая гемодинамическую стабильность во время ИК [38]. По данным Kulka с соавт., предоперационное назначение клонидина кардиохирургическим больным предупреждает ухудшение функции почек. В течение 24 часов после ИК у пациентов, получавших клонидин, клиренс креатинина был статистически значимо выше, чем у больных контрольной группы [39]. Fansa с соавт. и Chanda с соавт. показали, что дилтиазем способен ингибировать некоторые из воспалительных эффектов ИК. Этот препарат часто используют для предупреждения сосудистого спазма аутотрансплантатов артерии *radialis* при АКШ [40, 41]. Хотя дилтиазем снижает экскрецию маркеров поражения канальцев (альфа-глутатионовой s-трансферазы и N-ацетил-β-глюкоаминидазы) [42], его эффективность для предупреждения нарушения функции почек не была доказана, и применение с этой целью не может быть рекомендовано [43, 44].

#### **Заместительная почечная терапия**

Durmaz с соавт. применили периоперационный профилактический гемодиализ у пациентов с АКШ с высоким риском развития ОПП (базовая концентрация креатинина сыворотки крови >2,5 мг/дл (220 мкмоль/л)). В группе пациентов, получавших профилактический гемодиализ, смертность составила 4,8 по сравнению с 30,4% в контрольной группе, в которой гемодиализ проводился только при наличии показаний. Более того, применение профилактического диализа позволило снизить потребность в послеоперационной ЗПТ на 30% [45].

Таким образом, острое повреждение почек связано с высокой смертностью и высокой частотой сопутствующей патологии. Очевидно, что патогенез ОПП имеет комплексный характер и включает гемодинамические, воспалительные и другие механизмы, которые взаимодействуют на клеточном уровне. В настоящее время нет фармакологических препаратов, эффективность которых для предупреждения нарушения функции почек после кардиохирургических операций была бы доказана достоверно. Необходимо разработать стратегию воздействия на гемодинамический, воспалительный и оксидативный механизмы этого процесса.

#### **Выбор метода заместительной терапии при ОПП**

Актуальной проблемой в лечении пациентов с ОПП является выбор метода заместительной терапии и оценка его эффективности. Большое число работ посвящено сравнению эффективности и безопасности постоянных и интермиттирующих

методов ЗПТ [46–50]. До настоящего времени не существует общепринятого критерия оценки эффективности различных методов заместительной терапии при ОПП. Показатель  $Kt/V$ , который рекомендован для программного гемодиализа, в этой ситуации мало пригоден. По данным опроса нефрологов и реаниматологов, проведенного в 2006 году в рамках III Международной конференции по нефрологии критических состояний, в 10% клиник используются все разновидности ЗПТ, в 70% имеется возможность применения 2 и более методов лечения. Постоянные методики практиковали 91% опрошенных, интермиттирующий гемодиализ – 69%, а стандартный низкоэффективный – 24% [51]. До последнего времени выбор проводился между постоянной вено-венозной гемофильтрацией (ПВВГ) и традиционным интермиттирующим гемодиализом (ИГД). Конвективный механизм ПВВГ обеспечивает лучшее выведение веществ средней молекулярной массы, в частности эндотоксина, цитокинов и свободных радикалов. Этот метод также обеспечивает более эффективное удаление жидкости и лучший метаболический контроль за счет большей продолжительности процедуры по сравнению с ИГД [52, 53]. В то же время эффективность ПВВГ с точки зрения клиренса мочевины ограничена объемом замещения и перерывами в проведении процедуры, связанными с лечебными и диагностическими мероприятиями и заменой экстракорпорального контура вследствие его тромбоза. Добавление к ПВВГ диффузионного компонента позволяет повысить эффективность выведения низкомолекулярных соединений (постоянная вено-венозная гемодиализация – ПВВГДФ). ИГД требует обученного персонала, подачи специально подготовленной воды и гигиенического удаления диализата. Меньшая продолжительность процедуры предрасполагает к гемодинамическим нарушениям за счет более интенсивной ультрафильтрации, особенно у пациентов, нуждающихся в удалении большого количества жидкости. Относительные преимущества и недостатки каждого метода представлены в таблице.

По данным ряда авторов, увеличение дозы ЗПТ позволяет улучшить выживаемость пациентов с ОПП [55–58]. Так, было показано, что увеличение объема замещения с 25 до 35 мл/кг/час при ПВВГ позволяет достоверно улучшить выживаемость пациентов с ОПП [57]. В другом исследовании добавление к конвективному переносу в режиме 25 мл/кг/час диффузионного компонента с потоком диализата 18 мл/кг/час также позволило достоверно улучшить результаты лечения [59]. Простое увеличение частоты проведения гемодиализа с 3–4 до 6–7 в неделю существенно, на 20%, улучшило выживаемость пациентов [58]. В то же время ряд авторов не

Таблица

**Относительные преимущества и недостатки ИГД и ПВВГ по [54]**

	ИГД	ПВВГ
Доза лечения	3–5 часов в сутки, 4–7 раз в неделю	До 24 часов в сутки, 7 дней в неделю
Технические потребности	Водоподготовка, инженерное обслуживание	Не нуждается в специальной инфраструктуре
Специальный персонал	Необходим гемодиализный персонал	Увеличение нагрузки на штат ОРИТ
Гемодинамика	Гипотензия из-за агрессивной УФ	Лучшая гемодинамическая стабильность вследствие плавного удаления жидкости
Удаление мочевины	Эффективное	Возможно недостаточное из-за перерывов процедуры
Преимущества	Приготовление диализата on-line, возможность диагностических и лечебных процедур	Плавное удаление жидкости и шлаков, нет нужды в специальной инфраструктуре
Недостатки	Высокая стоимость оборудования и персонала вероятность дизэквилибриума	Большая потребность в антикоагулянтах, снижение мобильности пациента, высокая стоимость замещающих растворов

подтверждает эти результаты. В проспективном рандомизированном исследовании двух параллельных групп пациентов с ОПП увеличение дозы диализа не позволило улучшить выживаемость или сократить сроки восстановления функции почек [60]. Стоит отметить, что в последнем исследовании доза лечения оценивалась просто по предиализному уровню мочевины.

Одной из наиболее сложных задач является сравнение эффективности постоянных методик, таких как ПВВГ или ПВВГДФ, и интермиттирующих, например, гемодиализа и ГДФ on-line. В проведенных исследованиях влияния метода лечения на его результаты выявлено не было [49]. В последние годы грань между постоянными и интермиттирующими методами постепенно стирается. Для лечения больных с ОПП были предложены методики, являющиеся переходными по продолжительности между интермиттирующими и постоянными, так называемые продленные. К ним можно отнести поддерживающий низкоэффективный диализ и медленный продленный диализ (SLED) [61–63]. С этой целью чаще всего применяется стандартная диализная аппаратура.

Marshall с соавт. предложили sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f). Лечение проводилось по 8 часов ежедневно или через день при кровотоке 100 мл/мин, потоке диализата 200 мл/мин и замещении в режиме on-line. Эффективность этой процедуры удовлетворяла всем критериям интермиттирующего диализа и постоянных методов при исключительной переносимости с точки зрения гемодинамической стабильности [64].

В исследовании Stevens с соавт. для лечения пациентов с острой почечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде после ОТС применяли различные методы ЗПТ. Непосредственно после операции, на фоне гемодинамических

нарушений, с целью коррекции гиперлактатемии и миоглобинемии проводили ПВВГ. Затем процедура была заменена ПВВГД. После стабилизации состояния часть пациентов получала интермиттирующий гемодиализ [65].

Проведено значительное число исследований с целью определения оптимального метода ЗПТ для лечения больных с ОПП, но ни в одном из них не удалось выявить статистически значимых преимуществ постоянных, интермиттирующих или продленных методов с точки зрения выживаемости, длительности пребывания в стационаре или сроков восстановления функции почек [46, 48, 49, 64, 66–68]. Полученные результаты свидетельствуют, что постоянные и интермиттирующие методики являются взаимодополняющими в лечении ОПП и необходимо использовать преимущества каждого из методов заместительной почечной терапии в зависимости от клинической ситуации.

На сегодняшний день основными тенденциями являются раннее и даже профилактическое использование ЗПТ и существенное повышение ее эффективности. Предварительные результаты применения такого подхода представляются обнадеживающими. Однако нет ясности, насколько должны быть расширены показания и до какой степени увеличена доза ЗПТ для достижения оптимальных результатов. Это и должно явиться предметом дальнейших исследований.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Tang A.T., El-Gamel A., Keevil B. et al. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP) // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999. Vol. 15. P. 717–721.
2. Woo E.B., Tang A.T., El-Gamel A. et al. Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following car-

- diac surgery: science or fiction? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 22. P. 106–111.
3. *Dunning J., Khasati N., Barnard J.* Low dose (renal dose) dopamine in the critically ill patient // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 3. P. 114–117.
  4. *Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J.* Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. P. 510–520.
  5. *Stone G.W., McCullough P.A., Tumlin J.A. et al.* Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 2284–2291.
  6. *Caimmi P.P., Pagani L., Micalizzi E. et al.* Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003. Vol. 17. P. 491–494.
  7. *Garwood S., Swamidoss C., Davis E.A. et al.* A case series of low-dose fenoldopam in seventy cardiac surgical patients at increased risk of renal dysfunction // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003. Vol. 17. P. 17–21.
  8. *Ranucci M., Soro G., Barzaghi N. et al.* Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 78. P. 1332–1337.
  9. *Bove T., Landoni G., Calabro M.G. et al.* Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3230–3236.
  10. *Brienza N., Malcangi V., Dalfino L. et al.* A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. P. 707–714.
  11. *Rosner M., Portilla D., Okusa M.* Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies // *J. Intensive Care. Med.* 2008. Vol. 23. P. 3–18.
  12. *Kramer B.K., Preuner J., Ebenburger A. et al.* Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. P. 910–915.
  13. *Light D.B., Schwiebert E.M., Karlson K.H., Stanton B.A.* Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells // *Science.* 1989. Vol. 243. P. 383–385.
  14. *Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al.* Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo controlled trial // *Crit. Care. Med.* 2004. Vol. 32. P. 1310–1315.
  15. *Townsend D.R., Bagshaw S.M.* New insights on intravenous fluids, diuretics and Acute Kidney Injury // *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 109. P. 206–216.
  16. *Jarnberg P.O.* Renal protection strategies in the perioperative period // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004. Vol. 18. P. 645–660.
  17. *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.
  18. *Uchino S., Doig G.S., Bellomo R. et al.* Diuretics and mortality in acute renal failure // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32:1669–1677.
  19. *Lombardi R., Ferreiro A., Servetto C.* Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide // *Ren. Fail.* 2003. Vol. 25. P. 775–786.
  20. *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.
  21. *Cooper J.R., Giesecke N.M.* Hemodilution and priming solutions // *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. 186–196.
  22. *Fisher A.R., Jones P., Barlow P. et al.* The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery // *Perfusion.* 1998. Vol. 13. P. 181–186.
  23. *Carcoana O.V., Mathew J.P., Davis E. et al.* Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 97. P. 1222–1229.
  24. *Smith M.N., Best D., Sheppard S.V., Smith D.C.* The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction // *Anaesth.* 2008. Vol. 63. P. 701–704.
  25. *Sirivella S., Gielchinsky I., Parsonnet V.* Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 501–506.
  26. *Cagli K., Ulas M.M., Ozisik K. et al.* The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass // *Perfusion.* 2005. Vol. 20. P. 45–51.
  27. *Zhang M., Xu Y.J., Saini H.K. et al.* Pentoxifylline attenuates cardiac dysfunction and reduces TNF- $\alpha$  level in the ischemic-reperfused heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005. Vol. 289. P. H832–H839.
  28. *Boldt J., Brosch C., Piper S.N. et al.* Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients // *Crit. Care. Med.* 2001. Vol. 29. P. 952–958.
  29. *Loef B.G., Henning R.H., Epema A.H. et al.* Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Br. J. Anaesth.* 2004. Vol. 93. P. 793–798.
  30. *Sherman S.K., Fitch J.C., Nussmeier N.A. et al.* Impact of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 77. P. 942–949.
  31. *Sucu N., Cinel I., Unlu A. et al.* N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass // *Surg. Today.* 2004. Vol. 34. P. 237–242.
  32. *Tossios P., Bloch W., Huebner A. et al.* N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Crit. Care. Med.* 2004. Vol. 32:1669–1677.

- cal trial // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1513–1520.
33. *Kshirsagar A.V., Poole C., Mottl A. et al.* N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 761–769.
34. *Burns K.E., Chu M.W., Novick R.J. et al.* Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 342–349.
35. *Jo S.K., Rosner M.H., Okusa M.D.* Pharmacological treatment of acute kidney injury: why drugs have not worked and what is on the horizon // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 356–365.
36. *Awad A.S., Ye H., Huang L. et al.* Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. F1516–F1524.
37. *Li L., Okusa M.D.* Blocking the immune response in ischemic acute kidney injury: the role of adenosine 2A agonists // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006. Vol. 2. P. 432–444.
38. *Myles P.S., Hunt J.O., Holdgaard H.O. et al.* Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery // *Anaesth. Intensive Care.* 1999. Vol. 27. P. 137–147.
39. *Kulka P.J., Tryba M., Zenz M.* Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24. P. 947–952.
40. *Chanda J., Canver C.C.* Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72. P. 476–480.
41. *Fansa I., Gol M., Nisanoglu V. et al.* Does diltiazem inhibit the inflammatory response in cardiopulmonary bypass? // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9. P. P130–P136.
42. *Amar D., Fleisher M.* Diltiazem treatment does not alter renal function after thoracic surgery // *Chest.* 2001. Vol. 119. P. 1476–1479.
43. *Piper S.N., Kumle B., Maleck W.H. et al.* Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery // *Can. J. Anaesth.* 2003. Vol. 50. P. 285–292.
44. *Young E.W., Diab A., Kirsh M.M.* Intravenous diltiazem and acute renal failure after cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Vol. 65. P. 1316–1319.
45. *Durmaz I., Yagdi T., Calkavur T. et al.* Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 75. P. 859–864.
46. *Mehta R., McDonald B., Gabbai F. et al.* Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure // *Kidney. Int.* 2001. Vol. 60. P. 1154–1163.
47. *Teehan G., Liangos O., Lau J. et al.* Dialysis membrane and modality in acute renal failure: understanding discordant meta-analyses // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. P. 356–360.
48. *Tonelli M., Manns B., Feller-Kopman D.* Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. Vol. 40. P. 875–885.
49. *Uehlinger D.E., Jakob S.M., Ferrari P. et al.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20(8). P. 1630–1637.
50. *Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N.* Dialysis strategies in critically ill acute renal failure patients // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003. Vol. 9. P. 491–495.
51. *Ricci Z., Ronco C., D'amico G. et al.* Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 690–696.
52. *Chang J., Yang W., Seo J. et al.* Continuous veno-venous hemodiafiltration versus hemodialysis as renal replacement therapy in patients with acute renal failure in the intensive care unit // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004. Vol. 38. P. 417–421.
53. *De Vriese A., Vanholder R., Pascual M. et al.* Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? // *Intens. Care. Med.* 1999. Vol. 25. P. 903–910.
54. *Fliser D., Kielstein J.T.* A single-pass batch dialysis system: an ideal dialysis method for the patient in intensive care with acute renal failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2004. Vol. 10. P. 483–488.
55. *Cole L., Bellomo R., Journois D. et al.* High-volume haemofiltration in human septic shock // *Intens. Care. Med.* 2001. Vol. 27. P. 978–986.
56. *Kellum J., Mehta R., Angus D. et al.* The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy // *Kidney. Int.* 2002. Vol. 62. P. 1855–1863.
57. *Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 26–30.
58. *Schiffl 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.
59. *Saudan P., Niederberger M., De Seigneux S. et al.* Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure // *Kidney. Int.* 2006. Vol. 70. P. 1312–1317.
60. *Faulhaber-Walter R., Hafer C., Jahr N. et al.* The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24(8). P. 2602.
61. *Kumar V., Craig M., Depner T., Yeun J.* Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit // *Am. J. Kidney. Dis.* 2000. Vol. 36. P. 294–300.
62. *Kumar V., Yeun J., Depner T. et al.* Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report // *Int. J. Artif. Organs.* 2004. Vol. 27. P. 371–379.

63. *Marshall M., Golper T., Shaver M. et al.* Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 556–570.
64. *Marshall M., Ma T., Galler D. et al.* Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 877–884.
65. *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.
66. *Augustine J.J., Sandy D., Seifert T.H. et al.* A randomised, controlled trial, comparing intermittent with continuous veno-venous dialysis in patients with AKI // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. P. 1000–1007.
67. *Lins R., Elseviers M., van der Niepen P. et al.* Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 512–518.
68. *Vinsonneau C., Camus C., Comber A. et al.* Continuous veno-venous haemofiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 379–385.

## СТВОЛОВЫЕ/ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И КОСТНОГО МОЗГА КАК РЕГУЛЯТОРЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОЙ ПЕЧЕНИ

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

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

В обзоре представлены современные сведения об эффективности лечения печеночной недостаточности стволовыми/прогениторными клетками печени (овальные клетки) и костного мозга (гемопоэтические клетки и мезенхимальные стромальные клетки). Показано, что действие этих клеток направлено на нормализацию взаимодействия клеток печени и на реорганизацию процессов восстановительной регенерации в поврежденной печени. Полагают, что применение мезенхимальных стромальных клеток из аутологичного костного мозга является наиболее перспективной стратегией. Однако для окончательного суждения о регенераторных возможностях аутологичных клеток костного мозга необходимо проводить широкомасштабные двойные слепые клинические исследования.

*Ключевые слова:* оральные клетки, клетки костного мозга, печеночная недостаточность

## LIVER AND BONE MARROW STEM/PROGENITOR CELLS AS REGULATORS OF REPARATIVE REGENERATION OF DAMAGED LIVER

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

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

In this review the modern information about effectiveness of liver insufficiency treatment by stem/ progenitor cells of liver (oval cells) and bone marrow (hemopoietic cells and mesenchymal cells) was presented. It is shown that medical action of these cells is referred on normalization of liver cell interaction and reorganization of processes of a reparative regeneration in damaged liver. It is believed that application of mesenchymal stromal cells from an autological bone marrow is the most perspective strategy. However, for definitive judgement about regenerative possibilities of the autological bone marrow cells it is necessary to carry out large-scale double blind clinical researches.

*Key word:* oval cells, bone marrow cells, liver insufficiency

Известно, что восстановительная регенерация печени осуществляется с помощью различных механизмов и типов клеток. Так, при резекции печени с удалением до 2/3 ее массы регенерация происходит за счет пролиферации оставшихся гепатоцитов, которые проходят несколько циклов деления и восстанавливают массу печени до исходных па-

раметров [28]. Индукторами митотической активности гепатоцитов при этом становятся возросшая нагрузка на сохранившиеся клетки, гипоксия ткани печени и развитие воспалительного ответа, при котором синусоидальные клетки печени (купферовские клетки, клетки Ито, эндотелиальные клетки) и лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты)

*Статья поступила в редакцию 24.02.10 г.*

**Контакты:** Крашенинников Михаил Евгеньевич. **Тел.** 8-903-593-29-84, **e-mail:** krashen@rambler.ru

начинают вырабатывать провоспалительные цитокины, а также ростовые факторы (HGF, EGF, TGF- $\alpha$ , FGF- $\alpha$  [11, 16]) в соотношениях, активизирующих митозы печеночного эпителия. Для растормаживания митотических потенций гепатоцитов характерно также изменение состояния их микроокружения, которое выражается умеренным усилением реакции мезенхимы – возрастает количество и объемная доля тучных и купферовских клеток, наступает резорбция части коллагена, а также угнетение его синтеза на фоне повышения активности коллагеназы [2]. Активации митотической активности гепатоцитов способствуют также и другие факторы, в том числе факторы, выделяемые органами портальной системы.

Между тем при заболеваниях печени, особенно при хронических заболеваниях, часто наступает не активизация, а угнетение пролиферации гепатоцитов, что, как полагают, является результатом воздействия повреждающего фактора на фоне низкого исходного уровня адаптационных резервов организма к этому фактору. В результате в печени нарушается адекватность соотношения вырабатываемых про- и противовоспалительных цитокинов, про- и антифиброгенных факторов (матриксметаллопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП)), и таким образом создаются условия для осуществления не восстановительной регенерации, а для хронически поддерживаемого воспаления и фиброобразования печени. Эти условия характеризуются резко возросшей реакцией мезенхимы ткани печени, выражающейся не повышением, а снижением ее коллагеназной активности, а также нарушением функции самих гепатоцитов (снижением окислительно-восстановительных процессов, органоспецифических функций, митотической активности и резко возросшим участием в продукции провоспалительных цитокинов и коллагена). В результате в пространствах Диссе между гепатоцитов образуются мощные пучки зрелых новообразованных коллагеновых волокон, окруженных скоплениями фибробластов, макрофагов, клеток Ито, лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, эозинофилов и плазматических клеток. Эти клетки поддерживают дисбаланс продуцируемых факторов, поддерживают воспалительный процесс, определяют формирование глубоких структурных нарушений экстрацеллюлярного матрикса и развитие цирроза, так как нарушается согласованность взаимодействия клеток печени, а гепатоциты утрачивают свои митотические потенции [5, 11, 45].

Традиционно считалось, что цирроз печени является необратимым патологическим состоянием. Однако в экспериментальных и клинических наблюдениях последних лет была показана возможность морфологического регресса патологических

изменений в печени [19] путем принудительного перепрограммирования процессов регенерации и активного включения в него системных механизмов регуляции с помощью тканевых, клеточных и пептидных методов терапии [33, 36].

Для восстановления угнетенной пролиферативной активности гепатоцитов при тяжелом повреждении печени сначала стали производить трансплантацию или экстракорпоральное подключение аутологичных, аллогенных, а также ксеногенных гепатоцитов [5, 17]. Длительное изучение эффективности терапевтического применения гепатоцитов в клинике позволило выявить ограничения этого метода. Оказалось, что аутологичные гепатоциты невозможно получить в достаточном количестве, а применение ксеногенных гепатоцитов сдерживают эпидемиологические и иммунологические причины. Кроме того, стало очевидным, что изолированные гепатоциты, выделенные из донорской печени, будучи зрелыми и уже дифференцированными клетками, в культуре не размножаются, не дедифференцируются (т. е. не омолаживаются) и не продуцируют весь требуемый спектр ростовых факторов, а поэтому при трансплантации эти клетки не способны индуцировать эффективную митотическую активность гепатоцитов в поврежденной печени. Показано также, что криоконсервированные гепатоциты, выделенные из донорской печени, утрачивают или существенно ослабляют свои синтетические функции, и поэтому их применение не может обеспечить в организме заместительную функцию.

Клинические наблюдения по применению аутологичных гепатоцитов для лечения фульминантной или хронической печеночной недостаточности (ПН) различной природы также свидетельствуют о низкой эффективности этого метода [14, 27]. В результате перечисленные обстоятельства способствовали росту интереса исследователей к осуществлению восстановительной регенерации печени с помощью регионарных стволовых прогениторных клеток печени – овальных клеток и клеток костного мозга (КМ), которые в настоящее время признаны предшественниками гепатоцитов и синусоидальных клеток печени, так как способны экспрессировать гены гепатоцитарных белков, приобретать некоторые функции гепатоцитов, а также восстанавливать (повышать) функциональные резервы клеток поврежденной печени [1].

## **1. Овальные клетки как участники восстановительной регенерации печени**

При хронических заболеваниях печени, особенно на фоне угнетения пролиферации гепатоцитов, источником регенерации становятся овальные клетки (ОК), локализующиеся в каналах Геринга. Эти клетки относят к разряду внутривнутрипеченочных ство-

ловых/прогениторных клеток (СПК), способных к дифференцировке в гепатоциты и холангиоциты [15]. Морфологически ОК представляют собой округлые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением.

Особенностью ОК является то, что наряду с маркерами эпителиальных клеток печени – гепатоцитов (альбумин, альфа-фетопротейн, цитокератины 8 и 18) и холангиоцитов (цитокератины 7 и 19), они одновременно экспрессируют маркеры гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга (Thy-1, Sca-1, CD34+) [35], а также м-РНК фактора роста стволовых клеток (SCF) и его рецептора (c-kit), необходимых для функционирования этих клеток.

Точное происхождение ОК не установлено, но предполагается, что эти клетки являются сохранившимися потомками эмбриональных СПК печени либо имеют внепеченочное происхождение из костного мозга (КМ).

Специфические поверхностные антигены ОК человека до сих пор не установлены, и это затрудняет их выделение, изучение и использование [12, 28]. Пока лишь установлено, что количество ОК коррелирует с тяжестью хронического заболевания [39] и что эти клетки начинают активироваться – реплицировать (осуществлять синтез дочерней цепи ДНК) при значительном снижении массы гепатоцитов в печени или при истощении репликационного потенциала гепатоцитов в ответ на токсическое воздействие.

В эксперименте была показана способность ОК к репопуляции клеток печени, но не за счет дифференцировки в гепатоциты, а путем их слияния с гепатоцитами (обнаружение в гепатоцитах донорских и реципиентских хромосом) [12], а также способность метаболизировать этанол и бензодиазепины. Вместе с тем уже имеются результаты, указывающие на опасность проведения клеточной терапии этими клетками, так как, например, у грызунов ОК вызывали развитие гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы [41]. Трудности получения культур ОК и их идентификации, а также опасность малигнизирующего воздействия этих клеток способствовали интенсификации исследований по применению аутологичных гемопоэтических и стромальных СПК КМ, получение которых в настоящее время признано легитимным, доступным и безопасным [41].

## 2. Клетки костного мозга как участники восстановительной регенерации печени

Исследования, выполненные на животных (мышь) с различными моделями печеночной недостаточности (ПН), показали, что характер и интенсивность восстановительных процессов в печени зависят, с одной стороны, от степени повреждения

печени, а с другой – от степени сохранности биорегуляторной активности КМ [4]. Аналогичные результаты были получены при проведении терапии клетками КМ поврежденной печени у человека. Оказалось, что при умеренной степени поражения печени появление донорзависимых гепатоцитов в печени после трансплантации аллогенных клеток КМ варьировало от 1 до 5% [4], в то же время при более выраженном поражении печени количество донорзависимых гепатоцитов становилось достоверно выше и достигало в отдельных наблюдениях (при выраженном фиброзе печени на фоне хронического гепатита С) 43% [4].

Имеющиеся наблюдения позволяют заключить, что вовлечение СПК КМ в процессы репаративной регенерации происходит наиболее активно в условиях, когда повреждена значительная часть ткани печени и когда необходима эффективная компенсация проявлений ПН в организме. В условиях физиологической регенерации процесс репопуляции печени клетками КМ, по-видимому, также имеет место [5], но происходит с минимальной интенсивностью, и это дало основание полагать, что митотическая активность гепатоцитов в печени регулируется только местными (печеночными) факторами без участия СПК КМ [6].

Средние сроки репопуляции клеток печени под влиянием клеток КМ варьируют. Так, у мышей и крыс этот процесс продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев; у человека репопуляция клеток печени регистрируется уже через 2 недели после их трансплантации и сохраняется продолжительное время [4].

Попадание СПК в печень происходит при различных способах их введения: при внутривенном, внутрипортальном, интраперитонеальном, а также при введении клеток под капсулу селезенки [4, 49]. Одним из механизмов миграции СПК КМ является трансэндотелиальная миграция за счет продукции поврежденными клетками провоспалительных сигнальных молекул, в частности стромального фактора (SDF-1) – хомингового белка, к которому экспрессированы рецепторы на СПК КМ [18], а также продукции IL-8, HGF и матрикс-металлопротеиназы-9 (MMP-9) [13].

Важным обстоятельством, интенсифицировавшим исследования по применению клеток КМ для восстановительной регенерации поврежденной печени, стали многочисленные наблюдения способности гемопоэтических и негемопоэтических мезенхимальных стромальных стволовых клеток КМ (ГСК и МСК соответственно), клеток пуповинной крови и крови взрослого человека дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки [25, 32], а также наблюдения, доказывающие появление в печени, после введения клеток КМ, функционально



полноценных гепатоцитов костномозгового происхождения, которые обеспечивают коррекцию моделированной ПН, путем изменения программы функционирования клеток печени и активации процесса их восстановительной регенерации [10].

В настоящее время практически все сходится во мнении, что способность ГСК и МСК КМ дифференцироваться под влиянием печеночного микроокружения в гепатоцитоподобные клетки, проявляющаяся экспрессией в них специфических печеночных генов, а также способность ГСК (клеток миеломоноцитарного ряда) к гибридизации (химеризации) в результате их слияния с гепатоцитами (fusion-феномен) [44] обусловлены их пластичностью. Однако исследованиями последних лет установлено, что партнерами при гибридизации клеток печени при введении клеток КМ становятся не столько гепатоциты (0,6% от всей популяции гепатоцитов), сколько звездчатые клетки (68% всех клеток Ито в печени) и миофибробласты (70% всех клеток в печени), так как именно эти клетки включали Y-хромосому доноров-самцов в результате введения мышам-самкам с токсическим повреждением печени клеток КМ [40]. Поскольку в последние годы показано, что звездчатые клетки печени – CD133+ обладают свойствами прогениторных клеток [1, 23] и при направленном культивировании они начинают экспрессировать гепатоцитарные маркеры – мРНК альбумина и альфа-фетопротеина, то уже сегодня имеются все основания считать, что клетки КМ осуществляют репрограммирование и активизацию восстановительных процессов в печени путем клеточной гибридизации (химеризации) не столько гепатоцитов, сколько непаренхиматозных клеток. Наряду с пластическим эффектом участие ГСК и МСК КМ в регенерации печени осуществляется паракринным путем с помощью дистантно продуцируемых ими гуморальных факторов – цитокинов, хемокинов, ростовых факторов – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, LiF, IL-10, NGF, оксид азота, VEGF (A и B), HGF, TGF- $\beta$ , MMPs (1, 2, 9), TIMPs, FGF-2,7, SCF и др. [26, 33, 38], многие из которых оказывают стимулирующее воздействие на пролиферацию гепатоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* [16].

Особый интерес представляют данные о важной роли фактора роста стволовых клеток – SCF в репаративной регенерации печени. Выяснилось, что печень является богатым источником SCF и что этот фактор стимулирует пролиферацию гепатоцитов при резекции печени [37]. Кроме того, оказалось, что клетки КМ, и прежде всего МСК, также являются продуцентами SCF. Эти факты заставляют предполагать, что при дефиците образования SCF в печени в результате ее резекции или повреждения активация образования и доставки SCF клетками КМ будет способствовать восстановлению (нор-

мализации) функциональной активности не только гепатоцитов, но и непаренхиматозных клеток печени – главных регуляторов митотической активности гепатоцитов, а также будет способствовать пролиферации и дифференцировке стволовых клеток печени, т. е. овальных клеток, репультирующих ее паренхиму и обеспечивающих регресс фиброобразования экстрацеллюлярного матрикса.

Индукция регенерации печени под воздействием паракринного эффекта МСК была впервые продемонстрирована Parekkadan et al. [34], которые на модели поражения печени D-галактозамином смогли продемонстрировать значительное улучшение выживаемости крыс с фульминантным течением токсического гепатита при введении им МСК-кондиционированной среды. В последующих исследованиях эти авторы уточнили, что повышение выживаемости крыс, снижение гибели клеток печени и ускорение их регенерации при использовании фракционированной МСК-кондиционированной среды обусловлено молекулами (цитокинами, хемокинами), имеющими гепаринсвязывающую аффинность [36].

### **3. Использование клеток костного мозга для индукции восстановительной регенерации печени при остром (некротическом) и хроническом (фиброзирующем) повреждении**

#### **3.1. Клиническая эффективность применения клеточной терапии**

В настоящее время уже накоплено достаточно экспериментальных и клинических наблюдений, которые свидетельствуют о том, что при хроническом фиброзирующем повреждении печени аутологичные, аллогенные и ксеногенные ГСК и МСК способны оказывать восстановительное воздействие на структуру и показатели функции поврежденной печени [24, 42, 46].

Было установлено, что введение клеток КМ мышам с CCL<sub>4</sub>-поврежденной печенью и сформировавшимся в ней фиброзом снижает летальность, повышает уровень альбумина в крови, снижает трансаминазы [47] и оказывает фибролитический эффект на ткань печени [24, 46], возникновение которого связывают с выраженной экспрессией матрикс-металлопротеиназы-9 [41] при трансплантации клеток в зону фиброза. Было высказано предположение, что активация восстановительных процессов в цирротически измененной печени может быть обусловлена увеличением количества ОК в перипортальной зоне через 1 неделю после трансплантации клеток КМ [41], снижением экспрессии мРНК проколлагена 1-го типа и TGF- $\beta$ 1 в эти же сроки за счет индукции апоптоза активиро-

ванных клеток Ито, а также может быть обусловлена повышением количества высокоплоидных гепатоцитов (8n и 16n) в сохранившейся паренхиме печени, которые образовались за счет активизации механизмов клеточного слияния. При сравнительном исследовании терапевтической эффективности аутологичных ГСК и МСК КМ при ПН было констатировано, что результативность от применения МСК была выше как в эксперименте [41], так и в клинике у больных с ПН [30]. При ответе на вопрос о предпочтительности используемого типа МСК – недифференцированных МСК или МСК, предифференцированных в гепатоцитарном направлении (была подтверждена экспрессия гепатоцитарных маркеров), было установлено [47], что независимо от способа введения клеток (внутривенно или под капсулу селезенки) регенерационный потенциал недифференцированных МСК превосходит регенерационный потенциал гепатоцитоподобных МСК. Полученный результат может быть связан со снижением при культивировании *in vitro* экспрессии хемокиновых рецепторов на гепатоцитоподобных МСК, которое ведет к соответствующему снижению их хемотаксической реакции. Возможно также, что более высокая реакционная активность недифференцированных МСК обусловлена их способностью продуцировать более широкий спектр факторов, которые активируют работу разных клеток и в разных органах, повреждаемых при ПН, что, суммарно действуя, ускоряет восстановительные процессы в печени.

Уже в настоящее время в разных клиниках западных стран на крайне ограниченном контингенте больных с ПН начали проводиться исследования по оптимизации применения аутологичных клеток КМ: изучаются разные популяции клеток (ГСК и МСК), их дозы, а также сроки и кратность введения клеток больному [11, 21, 22, 29].

Так, Gasbarrini et al. [21] сообщили о позитивных результатах внутривенного введения несортированных аутологичных клеток КМ для спасения 67-летнего больного с тяжелым токсическим (лекарственным) гепатитом, у которого имеются противопоказания для трансплантации печени. Было констатировано быстрое улучшение синтетической и детоксикационной функции печени, причем в биопсийном материале, взятом на 20-е сутки после трансплантации клеток КМ, отмечалось увеличение пролиферации гепатоцитов вокруг очагов некроза, которое авторы связали с паракринным эффектом введенных клеток.

Knoefel et al. [22] после внутривенного введения аутологичных CD133+ (МСК) КМ больному с эмболизацией портальной вены в результате опухоли печени отметили увеличение пролиферации гепатоцитов в 2,5 раза и коррекцию клинических

показателей ПН, что позволило им высказать предположение о высоком терапевтическом потенциале МСК КМ и указать на необходимость дальнейшего изучения возможностей этого метода.

Mohamadnejad et al. [29] провели уже 2 группы исследований на больных с циррозом печени, в которых сравнивалась терапевтическая эффективность аутологичных МСК (I группа) при внутривенном введении в дозе  $31,73 \times 10^6$  клеток, и аутологичных ГСК (II группа) при введении в печеночную артерию в дозе  $5,25 \times 10^6$  клеток. Оказалось, что из 4 больных I-й группы у 2 через 12 месяцев наступило достоверное улучшение состояния, оцениваемое по клиническим шкалам более чем в 2 раза, тогда как во II-й группе (n = 4) позитивные изменения по тем же критериям к тому же сроку наблюдения были незначительные. Эти результаты послужили для авторов основанием считать, что применение МСК для коррекции ПН в дозах, в 6 раз более высоких, чем дозы ГСК, может оказаться более эффективным.

Анализ результатов клинических исследований разных групп авторов, в которых наряду с позитивной оценкой приводятся сведения об отсутствии улучшения структуры и функции печени при введении МСК в условиях тяжелой ПН [9], позволил [11] сформулировать общие рекомендации для повышения результативности применения МСК в клинике у больных с циррозом печени.

Эти авторы рекомендуют:

- использовать фракцию МСК, очищенную от фиброгенных клеток, т. е. использовать CD133+ клетки, что должно снизить риск прогрессирования фиброза печени;
- осуществлять возможно более раннее применение МСК, в частности на этапе развитого гепатита В, когда по своим биологическим характеристикам МСК еще не отличаются от клеток здоровых людей;
- использовать достаточно большой объем клеток (от миллиарда до как минимум миллиона клеток на 1 кг массы тела больного), чтобы можно было оказать мощное регуляторное воздействие на оставшуюся паренхиму печени, сохранившиеся непаренхиматозные клетки и измененный экстрацеллюлярный матрикс;
- считать безопасным при наращивании массы МСК использование не более 3–5 культуральных пассажей, так как при этом сохраняется генетическая стабильность культивируемых клеток; достаточным исходным объемом аспириата КМ для получения необходимого количества МСК может стать объем 10–15 мл КМ [48, 49];
- считать предпочтительным способом введения МСК внутривенный способ. Внутривенное и внутривенное введение МСК из-за

нарушения свертываемости крови у больных ПН должно служить противопоказанием для катетеризации указанных сосудов;

- проводить широкомасштабные двойные слепые клинические исследования, которые должны предшествовать внедрению трансплантации МСК в широкую клиническую практику лечения хронической ПН.

### 3.2. Влияние МСК на регуляцию фиброгенеза поврежденной печени

Традиционно считалось, что диагноз «цирроз печени» означает необратимость ее повреждения. Однако исследования последних лет, выполненные на животных и в клинике, указывают на возможность хотя бы частичного регресса уже сформировавшегося фиброза [19].

Известно, что фиброзирование ткани печени наступает в результате некомпенсируемой гибели гепатоцитов и увеличения синтеза фибриллярных белков в экстрацеллюлярном матриксе пространства Диссе. Оно развивается вследствие наступающего стрессорного повреждения гепатоцитов и других клеток печени, а также возникающих при этом нарушений межклеточных взаимодействий (гепатоцитов и непаренхиматозных клеток печени), что находит отражение в гиперпродукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, хемокинов) и факторов роста этими клетками [45].

Ключевым моментом в индукции фиброзированной поврежденной печени становится поддерживаемая провоспалительными цитокинами самоактивация непаренхиматозных клеток, и прежде всего звездчатых клеток или клеток Ито (КИ). КИ наряду с секрецией провоспалительных цитокинов и экспрессией молекул адгезии при активации превращаются в клетки, хронически поддерживающие реактивность, так как при этом приобретают черты антигенпрезентирующих клеток и способны стимулировать пролиферацию лимфоцитов [43]. Однако при самоподдерживаемой активации КИ одновременно подвергаются фенотипическому изменению, так как переходят из состояния покоя и накопления витамина А (ретинола) в активно пролиферирующие миофибробластоподобные клетки, главной функцией которых становится синтез фибриллярного коллагена и других нерастворимых белков экстрацеллюлярного матрикса, количество которых увеличивается при фиброзе печени [20]. Так как активированные КИ становятся клетками, не только поддерживающими хроническое воспаление в печени, но и непосредственными участниками процессов ее фиброирования при заболеваниях, то индукция апоптоза этих клеток и была положена в основу разработки метода антифиброзной терапии печени. В настоящее время на многочисленных экспериментальных моделях фиброза печени был уста-

новлен факт антифиброзного действия МСК [8, 11]. Было установлено, что сокультивирование МСК с активированными КИ приводит к значительному снижению накопления коллагена в среде и пролиферации клеток, а также к индукции апоптоза КИ [33]. Механизмы, лежащие в основе регуляции активности КИ, авторы связали с паракринными медиаторами МСК – IL-10, TNF- $\alpha$ , HGF и др., так как блокада секретированных МСК цитокинов – IL-10 и TGF- $\alpha$  позволяла отменить ингибиторный эффект МСК на пролиферацию КИ и синтез ими коллагена. Было показано, что индукцию апоптоза активированных КИ вызывают и HGF (фактор роста гепатоцитов) и NGF (фактор роста нервов), причем взаимодействие NGF происходит с рецептором NGF низкой аффинности – p-75, который экспрессируется на активированных КИ [7]. Изучение механизма регуляторного влияния МСК на активированные КИ при сокультивировании этих клеток показало, что МСК препятствуют дифференцировке КИ в активированные миофибробласты, так как количество КИ в фазе G<sub>0</sub> клеточного цикла – увеличивалось, а в фазе S – сокращалось [50].

Поскольку распад коллагенов и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса регулируются активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), то можно предположить, что МСК осуществляют регуляцию фиброгенеза в печени также путем сопряженного изменения экспрессии ТИМП и ММП. В исследованиях *in vitro* была показана четкая корреляция между снижением экспрессии ТИМП и повышением апоптоза КИ, что позволило предположить участие ТИМП в регуляции жизнеспособности КИ через сопряженную активацию ММП [31]. В опытах на крысах с использованием МСК для лечения инфаркта миокарда было показано, что под воздействием МСК происходило снижение экспрессии ТИМП-1 в миокарде на фоне снижения в нем коллагенов 1-го и 2-го типов и TGF- $\beta$ , а также улучшение показателей функции миокарда. Возможно, подобные молекулярные механизмы реализуются и в экстрацеллюлярном матриксе печени, при применении МСК, однако таких исследований мы не смогли обнаружить в литературе.

Вместе с тем следует иметь в виду, что не все исследователи признают фибролитический эффект клеток КИ и их способность индуцировать апоптоз КИ [40]. Более того, они считают, что клетки КИ сами по себе вносят вклад в развитие фиброза печени, так как существенно увеличивают в ней популяцию КИ. Эти наблюдения дополняются результатами исследований Sakaida [41], который отметил, что, несмотря на снижение фиброза печени при введении МСК, незначительное количество трансплантированных клеток все же превращается в КИ.

Полученные результаты авторы объясняют тем, что трансплантированные МСК снижают количество активированных КИ, вызывая их апоптоз, но, очевидно, МСК способствуют также дифференцировке предшественников КИ в поврежденной печени и тем самым способствуют восполнению пула стволовых клеток в самой печени, которыми, по последним данным, являются в том числе клетки Ито [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При тяжелых заболеваниях печени – как острых, так и хронических – из-за гибели гепатоцитов и нарушения согласованности межклеточных взаимодействий создаются условия для хронически поддерживаемого воспаления, фиброзирования печени, а также угнетения пролиферативной активности гепатоцитов.

Методы клеточной терапии путем трансплантации гепатоцитов, стволовых клеток печени (овальные клетки) и клеток КМ (ГСК и МСК) направлены на индукцию клеток печени (гепатоциты и непаренхиматозные клетки) и их взаимодействия, а также на перепрограммирование процессов восстановительной регенерации поврежденной печени. Анализ результатов применения клеточной терапии свидетельствует, однако, об ограниченных регуляторных возможностях зрелых донорских гепатоцитов, о трудностях получения и опасности применения (малигнизация) стволовых (прогениторных) овальных клеток печени и о перспективности применения стволовых клеток аутологичного КМ, особенно МСК.

Установлено, что результативность применения клеток КМ для индукции восстановительных процессов в печени при ее повреждении – как в эксперименте, так и в клинике – зависит от множества факторов – от типа используемых клеток КМ (ГСК или МСК), их предифференцировки, дозы, а также от тяжести (обратимости) и объема исходного повреждения печени. Поэтому для окончательного суждения о регенераторных возможностях аутологичных клеток КМ при лечении заболеваний печени в клинике необходимо проводить широкомасштабные двойные слепые клинические исследования под контролем информативных клинических, лабораторных и морфологических методов исследования для оценки динамики в ней восстановительных процессов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. 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.
3. Тоцаков В.Ю. Методические аспекты создания низкотемпературного банка изолированных клеток печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990. 28 с.
4. 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.
5. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей (биологические и клинические аспекты). М.: ВИНТИ, 1994. 141 с.
6. 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.
7. Asai K., Tamakawa S., Yamamoto et al. Activated hepatic stellate cells overexpress p75NTR after partial hepatectomy and undergo apoptosis on nerve growth factor stimulation // Liver Int., 2006. Vol. 26. P. 295–603.
8. Aziz M.T.A., Atta H.M., Mahfouz S. et al. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on experimental liver fibrosis // Clin. Biochem. 2007. Vol. 40. P. 893–899.
9. Carvalho A.B., Quintannilha L.F., Dias et al. Bone marrow multipotent mesenchymal stem cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury. Stem Cells. 2008. Vol. 26. P. 1307–1314.
10. Chamberlain J., Yamagami T., Colletti E., Theise et al. Efficient generation of human hepatocytes by the intrahepatic delivery of clonal human mesenchymal stem cells in fetal sheep // Hepatology. 2007. Vol. 460. P. 1935–1945.
11. Dai L.J., Li H.Y. et al. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis // Stem Cell Res. 2009. Vol. 2, 1. P. 16–25.
12. Dan Y.Y., Yeoh G.C. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. P. 687–698.
13. Dalakas E., Newsome P.N., Harrison D.J., Plevris J.N. Hematopoietic stem cell trafficking in liver injury // FASEB J. 2005. Vol. 19 (10). P. 1225–1231.
14. Faenza S., Baraldi O., Bernardi M. et al. Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40. P. 1169–1171.
15. Fausto N., Campbell J.S. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation // Mech. Dev. 2003. Vol. 120. P. 117–130.
16. Fausto N., Riehle K.J. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2005. Vol. 12. P. 181–189.
17. Flohr T.R., Bonatti H., Brayman K.L., Pruett T.L. The use of stem cells in liver disease // J. Current Opinion in Organ Transplantation. 2009. Vol. 14. P. 64–71.

18. Fox J.M., Chamberlain G., Ashton B.A., Middleton J. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 137. P. 491–502.
19. Friedman S.L. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis – is it all hype? // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 4. P. 236–237.
20. Friedman S.L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. P. 125–172.
21. Gasbarrini A., Rapaccini G.L., Rutella S. et al. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis // *Dig. Liver Dis.* 2007. Vol. 39. P. 878–882.
22. Knoefel W.T., Klein M. et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration // *Stem Cells.* 2005. Vol. 23. P. 463–470.
23. Kordes C. et al. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 352. P. 410–417.
24. Kuo T.K., Hung S. et al. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success for using bone marrow mesenchymal stem cells // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. P. 2111–2121.
25. Lange C., Bassler P., Lioznov M.V. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. P. 4497–4504.
26. Langer D.A., Das A., Semela D. et al. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species // *Hepatology.* 2008. Vol. 47. P. 1983–1993.
27. McKenzie T.J., Lillegard J.B., Nyberg S.L. Artificial and bioartificial liver support // *Semin Liver Dis.* 2008. Vol. 28. P. 210–217.
28. Michalopoulos G.K. Liver regeneration // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213. P. 286–300.
29. Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Mohyeddin-Bonab M. et al. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis // *Arch. Iran Med.* 2007a. Vol. 10. P. 459–466.
30. Mohamadnejad M., Namiri M., Bagheri M. et al. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* 2007b. Vol. 13. P. 3359–3363.
31. Murphy F.R., Issa R., Zhou X. et al. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 11 069–11 076.
32. Ong S.Y., Dai H., Leong K.W. Inducing hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells in pellet culture // *Biomaterials.* 2006a. Vol. 27. P. 4087–4097.
33. Parekkadan B., Poll D., Megeed Z. et al. Immunomodulation of hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells // *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 2007a. Vol. 363. P. 247–252.
34. Parekkadan B., Poll D., Suganuma K. et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One* 2007b. Vol. 2 (9). P. e941.
35. Petersen B.E., Grossbard B., Hatch H. et al. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers // *Hepatology.* 2003. Vol. 37. P. 632–640.
36. Poll D., Parekkadan B., Cho C.H. et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration *in vitro* and *in vivo* // *Hepatology.* 2008. Vol. 47. P. 1634–1643.
37. Ren X., Colletti L. et al. Stem cell factor restores hepatocyte proliferation in IL-6 knockout mice following 70% hepatectomy // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1407–1418.
38. Ren G., Zhang L., Zhao X. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide // *Cell Stem Cell.* 2008. Vol. 2. P. 141–150.
39. Roskams T., Yang S.Q., Koteish A. et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease // *Am J. Pathol.* 2003. Vol. 163. P. 1301–1311.
40. Russo F.P., Alison M.R., Bigger B.W. et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 1807–1821.
41. Sakaida I. Cell therapy with bone marrow cell for liver cirrhosis // *J. Electrophoresis.* 2006. Vol. 50. P. 7–12.
42. Sakaida I., Terai S., Yamamoto N. et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice // *Hepatology.* 2004. Vol. 40. P. 1304–1311.
43. Viñas O., Bataller R., Sancho-Bru P. et al. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 919–929.
44. Willenbring et al. Myelomonocytic cells are sufficient for therapeutic cell fusion in liver // *Nat. Med.*, 2004. Vol. 10, 7. P. 774–748.
45. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. P. 199–210.
46. Yagi K., Kojima M., Oyagi S. et al. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine. *Yakugaku Zasshi.* 2008. Vol. 128. P. 3–9.
47. Yu Y., Yao A.H., Chen N. et al. Mesenchymal stem cells over-expressing hepatocyte growth factor improve small-for-size liver grafts regeneration. *Mol Ther.* 2007. Vol. 15. P. 1382–1389.
48. Zhang Z.X., Guan L.X., Zhang K., Wang S. et al. Cytogenetic analysis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells passaged *in vitro* // *Cell. Biol. Int.* 2007a. Vol. 31. P. 645–648.
49. Zhang Z.X., Guan L.X., Zhang K., Zhang Q., Dai L.J. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury // *Cytherapy.* 2008. Vol. 10. P. 134–139.
50. Zhao D.C., Lei J.X., Chen R. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rat // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 14. P. 3431–3440.

## ПОЗДРАВЛЯЕМ НИКОЛАЯ ОЛЕГОВИЧА МИЛАНОВА

4 марта этого года исполнилось 60 лет выдающемуся микрохирургу, академику Российской академии медицинских наук, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Николаю Олеговичу Миланову.

Москва – родной город прославленного врача. Здесь и появился на свет будущий академик. Дорога в загадочный, притягивающий мир практической медицины открылась в 1973 году, когда Николай Олегович окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. В последующие два года он проходил клиническую ординатуру по хирургии в Клинике хирургии ЦНИЛ Четвертого Главного Управления при Минздраве СССР.

Вся дальнейшая профессиональная судьба Николая Олеговича, начиная с 1975 года, неразрывно связана с Российским научным центром хирургии РАМН имени Б.В. Петровского, когда он приступил к работе в клинике в должности младшего научного сотрудника отделения микрохирургии сосудов. Как стать настоящим врачом? Звания и должности – лишь подтверждение очевидного, главное сокрыто внутри. Титанический труд, забывая о себе, о своих проблемах, о личном самочувствии, и каждую минуту – учеба, практика, опять обучение, снова операции... Быть врачом – это дар, который приумножить может лишь трудолюбивый человек. Николай Олегович – подтверждение всему сказанному. С 1988-го по 2009 год он руководил отделом пластической и реконструктивной микрохирургии. С 2009 года заведует отделением пластической и челюстно-лицевой хирургии в родном РНЦХ им. Б.В. Петровского. Помимо этого, вот уже в течение восьми лет Николай Олегович руководит кафедрой госпитальной хирургии в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Бывший ученик стал талантливым учителем.

Николай Олегович – один из пионеров разработки проблем микрохирургии. Круг его научных интересов – разработка фундаментальных и прикладных аспектов пластической и реконструктивной микрохирургии, которые легли в основу создания современной системы диагностики и хирургического лечения наиболее острых травм конечностей, посттравматических состояний, реплантация и аутотрансплантация различных тканей.

В 1982 году Николай Олегович был удостоен Государственной премии СССР за разработку проблемы микрохирургической реплантации пальцев и кисти при их травматической ампутации. В 1997 году получил премию Правительства РФ за работу «Микрохирургическая аутотрансплантация органов и тканей в лечении и реабилитации онкологических больных». Президент Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов России, член Ассоциации пластических и реконструктивных микрохирургов, член Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова, член Международного колледжа хирургов, член Международного общества ангиологов, главный редактор журнала «Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии», член редакционных коллегий международного журнала «Microsurgery» и румынского журнала «Microsurgery».

Николай Олегович является автором 35 авторских свидетельств и патентов на изобретения по проблемам микрохирургии, более 650 научных работ, посвященных различным вопросам восстановительной микрохирургии.

Открытый, простой человек, всегда готовый прийти на помощь – именно таким его знают родные, близкие, коллеги. Бывшие пациенты Николая Олеговича 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. Готье поздравляет Николая Олеговича с юбилеем и желает ему радости, бодрости духа, здоровья, оптимизма и сил для дальнейшего покорения профессиональных вершин ради здоровья наших сограждан.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ ЯНА ГЕННАДИЕВИЧА МОЙСЮКА

28 марта 2010 года выдающийся хирург, трансплантолог, талантливый организатор и руководитель, доктор медицинских наук, профессор Ян Геннадиевич Мойсюк отметил пятидесятилетний юбилей. Его энергия, оптимизм, способность видеть перспективы и находить в себе силы их достигать, умение понимать людей, замечать в каждом достоинства, поддерживать не только словами – это лишь немногие отличительные черты Яна Геннадиевича. Вся его трудовая деятельность – это большой вклад в развитие здравоохранения нашей страны, в сохранение и приумножение лучших традиций отечественной школы хирургов-трансплантологов.

Ян Геннадиевич родился в Москве в семье инженеров-конструкторов. В 1977 году окончил школу с золотой медалью и сразу поступил на 1-й лечебный факультет 1-го Московского медицинского института имени И.М. Сеченова.



С отличием завершив учебу в институте, в 1983 году Ян Геннадиевич был зачислен в интернатуру по специальности «хирургия» в Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского в отделение пересадки почки, которое возглавлял его учитель П.Я. Филипцев. Уже на четвертый день профессор отправил молодого врача самостоятельно выполнять операцию по пересадке почки. После прохождения интернатуры, с 1986 года, Ян Геннадиевич работал врачом-хирургом, затем младшим научным сотрудником. В марте 1987 года защитил кандидатскую диссертацию на тему «Биопротезы из вены пуповины человека в качестве артериовенозных фистул для гемодиализа».

Быть врачом-трансплантологом в нашей стране – титанический, подчас неблагодарный труд. Специалисты испытывают давление, живут в окружении мифов. Работать в такой обстановке – удел сильных духом людей. Ян Геннадиевич не сдался. Он пошел дальше, с поразительной четкостью и неутомимой энергией шаг за шагом продвигаясь вперед. В 1987 году он перешел на работу в НИИ трансплантологии и искусственных органов. До 1989 года Ян Геннадиевич был старшим научным сотрудником центра консервации и типирования органов, а с декабря 1989 года – руководителем отделения пересадки почки и печени. С 2008 года – руководитель отдела клинической трансплантологии. В 1992 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Мультиорганное донорство в клинической трансплантации». Это была первая в отечественной медицине работа, наметившая конкретные пути интенсификации трансплантации органов в стране. На основе изложенных в ней выводов и рекомендаций в дальнейшем были организованы донорские службы и трансплантационные центры во многих регионах.

Он активно участвовал в организации программы клинической трансплантации сердца; продолжает принимать участие в организации и развитии программы мультиорганного донорства и пересадки печени в нашей стране, блестяще выполняет трансплантации почки и печени.

Ян Геннадиевич является профессором кафедры трансплантологии и искусственных органов Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Я.Г. Мойсюк – автор более 350 научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати. Среди них – 10 глав в монографиях-руководствах. Под его началом успешно защищено 15 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2 – на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Яна Геннадиевича невозможно застать в кабинете – он почти все время находится в операционной, и не только Центра трансплантологии, но и других клиник России и зарубежья, куда его приглашают для проведения сложных, еще не до конца освоенных операций. Большую работу он проводит по подготовке кадров для региональных центров трансплантации (специализация на рабочем месте, выездные школы). При его непосредственном участии осуществлены первые операции и организованы центры трансплантации почки во многих городах России. В 2001 году Яну Геннадиевичу присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Саха (Якутия)», в 2008 году присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку проблем трансплантации печени.

Я.Г. Мойсюк – член Европейского общества трансплантации органов, Всемирного общества трансплантации печени, первый заместитель председателя Всероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», член редакционной коллегии журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

Ян Геннадиевич является признанным авторитетом в области трансплантации органов не только в стране, но и в зарубежных медицинских кругах.

О жизни и трудовом пути профессора Я.Г. Мойсюка невозможно рассказать на одном листе, но мы с гордостью осознаем, что все дела и труды его направлены на благородное дело – сохранение жизни и здоровья человека. Бывшие пациенты Яна Геннадиевича (их у него тысячи) всегда с теплом отзываются о любимом докторе, спасшем им жизнь. А что может быть дороже благодарности человеческого сердца?

Коллектив редакции журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором членом-корреспондентом РАМН, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Владимировичем Готье поздравляет Яна Геннадиевича Мойсюка с днем рождения и желает ему крепкого здоровья, радости, жизненных сил и всегда оставаться таким же оптимистом, каким мы все его знаем и любим.



# ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

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

Тел. (499) 196-87-97  
Факс (499) 196-87-11  
E-mail: rostransplant@mail.ru

Уважаемый (ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие в работе **V Всероссийского съезда трансплантологов**, который состоится **8–10 октября 2010 года в ФГУ «Федеральный научный центр имени акад. В.И. Шумакова»** Минздравсоцразвития России по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Научная программа съезда:

1. Клиническая трансплантация органов.
2. Правовые и организационные аспекты органного донорства.
3. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии.
4. Системы вспомогательного кровообращения и искусственное сердце.
5. Клеточные технологии в трансплантологии.
6. Биоискусственные и гибридные системы и органы.

Готовится к печати сборник тезисов.

**Заявки** на участие в работе конференции (*указать: ФИО, учреждение, должность, ученую степень, ученое звание, контакты – телефон, электронный адрес, почтовый адрес, факс, – необходимость бронирования гостиницы*) и **текст тезисов** просьба выслать до **15 мая 2010 г.** по электронной почте [transplantology@mail.ru](mailto:transplantology@mail.ru).

Тезисы должны быть представлены текстом в объеме не более 2 страниц формата А4 с полями 3 см с каждой стороны, через 1 интервал шрифтом Times New Roman, размер 12. Название тезисов – заглавными буквами жирным шрифтом; авторы (инициалы после фамилий) – строчными буквами жирным шрифтом; название учреждения, город – строчными буквами обычным шрифтом; между названием учреждения и текстом тезисов – 2 интервала.

Образец оформления тезисов

## ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

**Иванов А.Б., Сидоров В.Г., Петров Д.Е.**

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

Проведение иммуноподавляющего лечения .....

Оперативная информация о подготовке к V Всероссийскому съезду трансплантологов будет размещена на **сайте [www.transpl.ru](http://www.transpl.ru)**.

*Председатель Российского трансплантологического общества,  
главный специалист-трансплантолог Минздравсоцразвития РФ,  
профессор, член-корреспондент РАМН*



*С.В. Готье*

# 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.

# Сандиммун® Неорал®

## Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии<sup>1-5</sup>
- ▶ Более 20 лет успешного применения в трансплантологии

Реклама

- Первое крупное многоцентровое рандомизированное исследование сравнения эффективности Сандиммуна Неорала с применением С2 мониторинга и других ингибиторов кальциневрина у реципиентов почки (DIRECT) показало равную эффективность по показателям подтвержденного биопсией острого отторжения, потери трансплантата или смерти. Частота развития тяжелого острого отторжения (степень IIB, III) была ниже в группе Сандиммуна Неорала<sup>1</sup>.
- Анализ данных регистров (SRTR, UNOS, OPTN) показал сравнимую выживаемость трансплантата в течение 5 лет наблюдения в группах Сандиммуна Неорала и других ингибиторов кальциневрина<sup>2,5</sup>.
- Частота развития посттрансплантационного сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, а также потребность в антидиабетической терапии существенно ниже в группе Сандиммуна Неорала по сравнению с другими ингибиторами кальциневрина<sup>1,3,4</sup>.



1. Vincenti F. et al. American journal of Transplantation. 2007; 7: 1–9; 2. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980–2984; 3. Levy G, Villamil F, Samuel D. Transplantation 2004; 77: 1632–1638; 4. Levy G, Grazi GL, Sanjuan F et al. Liver Transplantation 2006; 12 (10): 1464–1472; 5. Bunnapradist S, Peng A, Fukami S, Takemoto S. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.



Постоянная эволюция, доказанные преимущества

## САНДИММУН НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®)

### САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Циклоспорин. Сандиммун Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечения болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показания и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспоринолу или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспоринолу в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния может приводить к развитию полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом) или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленной JC вирусом. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадипином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней

необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Амниогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колицид, дигоксин, этопозид, эверолимус, сиролимус, репаглинид, производные фиброевой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холиевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфинпразол, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagneмия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

#### САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

#### САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия



Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новartis Фарма» 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>





## СЕРТИКАН® ВРЕМЯ РЕШИТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ

### СЕРТИКАН ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХТН\*1

#### ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

- СЕРТИКАН в сочетании с низкими дозами Сандиммун Неорала обеспечивает эффективную защиту почечного трансплантата от острого отторжения<sup>3-4</sup>

#### НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

- СЕРТИКАН позволяет на 57 % снизить экспозицию CNI\*<sup>3</sup>
- СЕРТИКАН в сочетании с низкими дозами Сандиммун Неорала поддерживает хорошую функциональную способность почек<sup>3-4</sup>

#### АНГИОПАТИЯ

- СЕРТИКАН обладает антипролиферативным эффектом и тормозит ремоделирование сосудов<sup>2</sup>

#### ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- СЕРТИКАН достоверно снижает частоту ЦМВ инфекции<sup>3-4</sup>

ХТН\* — хроническая трансплантационная нефропатия

CNI\* — Сандиммун® Неорал®

1. Nashan B. The Role of Certican (Everolimus, Rad) in the Many Pathways of Chronic Rejection. *Transplant Proc.* 2001; 33: 3215-3220.

2. Eisen H.J. et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2003; 349: 847-858.

3. Pascual J. Concentration-Controlled Everolimus (Certican): Combination with Reduced Dose Calcineurin Inhibitors. *Transplantation.* 2005; 79 (Suppl 3): S76-9.

4. Vitko S. et al. Everolimus (Certican) 12-Month Safety and Efficacy Versus Mycophenolate Mofetil in de Novo Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2004; 78:1532-40.



Реклама



Время решительных действий

**СЕРТИКАН®**  
эверолимус

Совершенствует Иммуносупрессию

**NOVARTIS**  
INFECTIOUS DISEASES,  
TRANSPLANTATION  
& IMMUNOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании «Новартис Фарма Сервисес Инк.»:  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел. (495) 967-12-70; факс (495) 967-12-68, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

**МИРЦЕРА®**  
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ**

## НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ



### ВСЕ СЛОЖНОЕ СТАНОВИТСЯ ПРОСТЫМ

- ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ НА ВСЕХ СТАДИЯХ ХБП<sup>1, 2</sup>
- ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ Hb<sup>3, 4, 5</sup>

Реклама

1. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-347.  
2. Am J Kid Dis 2007;50(6):989-1000.  
3. Lancet 2007;370:1415-21.  
4. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:637-646.  
5. Инструкция по медицинскому применению препарата МИРЦЕРА®

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru





# Вальцит®

валганцикловир

- Стандарт лечения и профилактики ЦМВ-инфекции на фоне иммуносупрессии
- Сокращает смертность от ЦМВ на **74%**
- Сокращает общую смертность на **37%**

Реклама

ЗАО «Рош-Москва». Официальный дистрибьютор «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2, Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел. + 7 (495) 229-29-99, факс +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



We Innovate Healthcare

Регистрационный номер: П № 015446/01 от 29.12.2003

# ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ



## Высокая эффективность при трансплантации почки, печени, сердца

— Снижение частоты отторжения трансплантата

## Безопасность при длительном применении

- Увеличение выживаемости трансплантата
- Увеличение выживаемости пациентов после трансплантации
- Возможность использования низких доз ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов (вплоть до отмены)
- Нефропротективный эффект
- Кардиопротективный эффект

**СеллСепт**<sup>®</sup>  
микофенолата мофетил



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.»  
(Швейцария)  
Россия, 107031, Москва,  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел. + 7 (495) 229-29-99  
Факс + 7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)