

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ



ТОМ XII

№4-2010

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;^{1,2}
- однократное суточное дозирование помогает максимально повысить вероятность соблюдения режима терапии;^{*3}
- перевод на Адваграф снижает колебания концентрации такролимуса у одного и того же пациента, что поддерживает постоянство экспозиции действующего вещества.^{4,5}

ЕСТЬ СМЫСЛ ПЕРЕВЕСТИ ПАЦИЕНТА НА АДВАГРАФ



 **ADVAGRAF**[®]
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.

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XII № 4–2010

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.И. Перельман (Москва)
Л.М. Рошаль (Москва)
Г.Т. Сухих (Москва)
М.Ш. Хубутия (Москва)
В.И. Чиссов (Москва)
А.Г. Чучалин (Москва)
Т.И. Шраер (Кемерово)
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

Адрес редакции: Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.
Тел. /факс 8 (499) 193 87 62
E-mail: 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-ый интервал между строками, поля шириной 2,5 см.
- Таблицы, рисунки и подписи к рисункам должны помещаться в отдельном файле. Места расположения рисунков и таблиц обозначаются на полях. Ссылки на рисунки и таблицы в тексте статьи обязательны.
- К статье обязательно должен прилагаться диск RW с текстом статьи в формате «doc» или «rtf» с рисунками или фотографиями.
- Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц (без учета реферата, таблиц, рисунков, списка литературы), описание клинического случая – не более 8 страниц, краткие сообщения и письма в редакцию – не более 4 страниц, лекции, обзоры – 15 страниц.
- Оригинальная статья должна содержать следующие разделы: титульная страница, введение, цель работы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы или заключение, список литературы, иллюстративный материал, реферат на русском и английском языках.
- При представлении в печать экспериментальных работ авторы должны руководствоваться Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Обязательно следует указывать вид, пол, количество животных, методы обезболивания и умерщвления животных.
- Титульная страница должна содержать фамилии, инициалы авторов статьи, название статьи, полное наименование учреждения, в котором проводилась работа.
- Если имеется несколько авторов, работающих в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
- Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях
Черно-белые штриховые рисунки: формат файла TIFF (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат, режим – bitmap, разрешение – 600 dpi, ширина рисунка не более 180 мм, высота рисунка не более 230 мм. Каждый рисунок должен быть представлен в виде отдельного файла, озаглавленного «Рис. 1», «Рис. 2» и т. д., с указанием автора и названия статьи.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии с 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

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 01.12.10.

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
<http://www.triada.tver.ru>

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

РЕЗОЛЮЦИЯ V ВСЕРОССИЙСКОГО
СЪЕЗДА ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
8–10 ОКТЯБРЯ 2010 г., МОСКВА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Применение нормотермической
экстракорпоральной перфузии *in situ*
у асистолических доноров почек
Щербук Ю.А., Багненко С.Ф., Скворцов А.Е.,
Логонов И.В., Ананьев А.Н., Ульянкина И.В.,
Еремич С.В., Сенчик К.Ю., Резник О.Н.

Раннее назначение эверолимуса
при трансплантации почек от доноров
с расширенными критериями
Резник О.Н., Ананьев А.Н., Ульянкина И.В.

Сочетанная трансплантация печени
и поджелудочной железы: первая операция
в отечественной практике
Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н.,
Арзуманов С.В., Погребниченко И.В., Аммосов А.А.,
Лурье Ю.Э., Муратова Н.Ш., Гамгия Н.В.,
Хизроев Х.М., Фокин С.В., Пчельников В.В.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неоднозначности локусов при проведении
HLA-типирования по технологии SSO
и попытка их разрешения
Логонова М.А., Парамонов И.В., Трофимова Н.П.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Опыт применения искусственных клапанов
ON-X при протезировании клапанов сердца
Сазоненков М.А., Басараб Д.А., Криворот С.С.,
Корнелюк М.Н.

Механическая и медикаментозная поддержка
кровообращения в хирургическом лечении
постинфарктных аневризм левого желудочка
Вищукаев В.В., Завгородний В.Н., Попцов В.Н.,
Шумаков Д.В.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Трансплантация гепатоцитов как метод
лечения печеночной недостаточности:
экспериментальный и клинический опыт
Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А.,
Крашенинников М.Е.

CONTENTS

5 PAGE OF EDITOR IN CHIEF

6 RESOLUTION OF THE V ALL-RUSSIAN
TRANSPLANT CONGRESS,
OCTOBER 8–10, MOSCOW

ORGAN TRANSPLANTATION

11 The use of normothermic extracorporeal perfusion
in situ in kidney asystolic donors
Scherbuk YA., Bagnenko S.F., Scvorzov A.E.,
Loginov I.V., Ananyev A.N., Ulyankina I.V.,
Eremich S.V., Senchik K.Y., Reznik O.N.

19 Early conversion to everolimus in recipients
of kidneys from expanded criteria donors
Reznik O.N., Ananyev A.N., Ulyankina I.V.

27 Combined liver-pancreas transplantation:
the first Russian experience
Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Poptsov V.N.,
Arzumanov S.V., Pogrebniченко I.V., Ammosov A.A.,
Lurie Y.E., Muratova N.S., Gamgiya N.V., Hizroev H.M.,
Fokin S.V., Pchel'nikov V.V.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCHES

33 Ambiguity of loci during HLA-typing
on SSO technology and attempt to resolve them
Logonova M.A., Paramonov I.V., Trofimova N.P.

ARTIFICIAL ORGANS

39 Experience with in ON-X prosthesis
in heart valve replacement
Sazonenkov M.A., Basarab D.A., Krivorot S.S.,
Korneluk M.N.

44 Mechanical and pharmacological support
of blood circulation in surgical treatment
of left ventricle postinfarction aneurisms.
Vitsukaev V.V., Zavgorodny V.N., Poptsov V.N.,
Shumakov D.V.

LITERATURE REVIEWS

53 Transplantation of hepatocytes as the method
of treatment of liver failure: experimental
and clinical experience
Shagidulin M.Y., Onishchenko N.A.,
Krashennnikov M.E.

Современное состояние проблемы
нозокомиального легионеллеза
Тартаковский И.С., Груздева О.А., Габриэлян Н.И.

Принципы интенсивной терапии донора
со смертью мозга
*Сергиенко С.К., Резник О.Н., Пустовалов А.А.,
Логинов И.В.*

Антикоагуляция при заместительной почечной
терапии: классические подходы и новые
возможности
Строков А.Г., Поз Я.Л.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток
при трансплантации и резекции печени
Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Шевченко О.П.

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

Памяти академика В.Д. Федорова

| | |
|----|---|
| 61 | Current aspects of nosocomial legionellosis profilaxis <i>Tartakovsky I.S., Grusdeva O.A., Gabrielyan N.I.</i> |
| 72 | Principles of intensive care of brain death donor <i>Sergienko S.K., Reznik O.N., Pustovalov A.A., Loginov I.V.</i> |
| 80 | Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities <i>Strokov A.G., Poz Y.L.</i> |
| 86 | Mobilization of stem cells after liver transplantation and resection <i>Kurabekova R.M., Tsiurulnikova O.M., Shevchenko O.P.</i> |
| 93 | Information of scientific and training facility at Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs |
| 94 | In memory of academician V.D. Fedorov |

Глубокоуважаемые коллеги!

С удовлетворением сообщаем, что в октябре этого года состоялся очередной, V Всероссийский съезд трансплантологов. Съезд проходил в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова в соответствии с планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В этом знаменательном для нашего профессионального сообщества событии приняли участие ведущие российские и зарубежные ученые-специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, реаниматологи и неврологи, врачи больниц скорой помощи, руководители здравоохранения, главные внештатные специалисты-трансплантологи регионов, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций – всего более 600 человек.

Съезд прошел на традиционно высоком уровне. В адрес участников съезда были зачитаны приветствия Президента России и Министра здравоохранения и социального развития. На съезде выступили руководители профильных департаментов Минздравсоцразвития России.

Насыщенная программа Съезда включала 93 научных доклада, сделанных ведущими российскими и зарубежными учеными; Первые Шумаковские чтения «Сердечно-сосудистая хирургия и трансплантация сердца»; мастер-классы по трансплантации печени и легкого; видеотрансляцию из операционной. Большинство докладов, представленных на съезде, продемонстрировали высокую научную подготовленность участников, появление новых научных школ и имен.

Отличительной особенностью V съезда трансплантологов явился высокий уровень представительства зарубежных коллег и международных организаций.

На объединенной сессии Европейского общества трансплантации органов (ESOT) и Российского трансплантологического общества были представлены доклады Sijbrand Hofker (Гренинген, Голландия), Josep M. Grinyó (Барселона, Испания), Peter Friend (Оксфорд, Великобритания), Piotr J. Kalicinski (Варшава, Польша), посвященные анализу европейского опыта в мультиорганном донорстве; интерпретации факторов риска дисфункции почечного трансплантата; современной практике и результатам трансплантации поджелудочной железы; трансплантации печени в педиатрии.

С лекцией «Основополагающие принципы клеточной, тканевой и органной трансплантации» на съезде выступил координатор Департамента высоких медицинских технологий Всемирной организации здравоохранения Luc J.P. Noel. Организационным и клиническим вопросам трансплантации легкого был посвящен мастер-класс, который провел Gilbert Massard (Страсбург, Франция). В резолюции съезда был сформулирован ряд приоритетных задач по укреплению авторитета российской науки и отечественных ученых в мировом научном сообществе.

В этом номере журнала мы публикуем резолюцию съезда. Уверены, что, решая задачи и реализуя предложения, сформулированные на съезде, мы совместными усилиями сумеем добиться новых успехов в области обеспечения населения России качественной и доступной трансплантологической помощью.

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



С.В. Готье

РЕЗОЛЮЦИЯ V ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

город Москва

10 октября 2010 года

В соответствии с п. 26 Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2010 год, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России № 147 от 15 марта 2010 г., 8–10 октября 2010 г. в Москве прошел V Всероссийский съезд трансплантологов.

В мероприятии, прошедшем на традиционно высоком уровне, приняли участие ведущие российские и зарубежные ученые – специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, реаниматологи и неврологи, врачи больниц скорой помощи, руководители здравоохранения, главные внештатные специалисты-трансплантологи регионов, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и лекарственных препаратов, всего более 600 человек.

В адрес участников съезда были зачитаны приветствия Президента РФ и министра здравоохранения и социального развития РФ. На съезде выступили руководители профильных департаментов Минздравсоцразвития России.

По традиции состоялось торжественное награждение специалистов медалью «Академик В.И. Шумаков» за выдающийся вклад в развитие отечественной трансплантологии; пациентов, ставших родственными донорами для спасения жизни своих близких, почетным знаком донора «Дарящему часть себя».

На съезде выступил с лекцией «Основопологающие принципы клеточной, тканевой и органной трансплантации» координатор Департамента высоких медицинских технологий Всемирной организации здравоохранения Luc J.P. Noel.

В рамках съезда прошла объединенная сессия Европейского общества трансплантации органов (ESOT) и Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», что свидетельствует о признании отечественной трансплантологии, делающей уверенные шаги на пути становления.

Состоялись заседание профильной комиссии по трансплантологии Экспертного совета по здравоохранению Минздравсоцразвития России, заседание Координационного совета Общероссийской обще-

ственной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».

Насыщенная программа Съезда включала 93 научных доклада, сделанных ведущими российскими и зарубежными учеными. С большим интересом участниками съезда были встречены Первые Шумаковские чтения «Сердечно-сосудистая хирургия и трансплантация сердца», мастер-классы по трансплантации печени и легкого, видеотрансляция из операционной. Большинство докладов, представленных на съезде, продемонстрировали высокую научную подготовленность участников, появление новых научных школ и имен.

Съезд был обеспечен обширной информационной базой: изданы и предоставлены участникам и гостям обширные материалы съезда (около 500 тезисов), новые книги («Очерки клинической трансплантологии», первый выпуск национального информационного издания «Трансплантология 2009: итоги и перспективы»), очередные выпуски журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

Должное внимание общественности к мероприятию обеспечили ведущие средства массовой информации.

Прошедшие со времени IV съезда 2 года развития трансплантологии в нашей стране охарактеризовались увеличением числа трансплантаций органов, открытием трех новых центров. На сегодняшний день трансплантация органов выполняется в 19 городах Российской Федерации, в которых функционируют: 33 центра трансплантации почки, 7 центров трансплантации сердца, 10 центров трансплантации печени, 3 центра трансплантации поджелудочной железы. По итогам I–III кварталов 2010 г. выполнено 805 трансплантаций почки, 158 трансплантаций печени, 71 трансплантация сердца, 17 трансплантаций поджелудочной железы, что приближается к объемам всего 2009 г. (830 трансплантаций почки, 175 трансплантаций печени, 46 трансплантаций сердца, 8 трансплантаций поджелудочной железы). Таким образом, общее число трансплантаций органов, выполняемых в РФ, увеличивается с хорошей динамикой.

Несмотря на общий низкий уровень донорства в нашей стране – 2,7 донора на 1 млн населения, –

в отдельных регионах уровень донорства сопоставим с таковым в развитых странах, например, Новосибирская область – 16,1 донора на 1 млн населения.

Положительная динамика объемов и качества трансплантологической помощи населению РФ в период 2008–2010 гг. в немалой степени была достигнута благодаря поддержке со стороны Минздрава России, обеспечившего:

- увеличение объемов финансирования по профилю «трансплантация», выделяемого в рамках ежегодного государственного задания на оказание высокотехнологической медицинской помощи гражданам РФ;
- адекватное лекарственное обеспечение стационарного лечения (выполнения трансплантаций) и последующего амбулаторного наблюдения пациентов (пожизненная иммуносупрессивная терапия);
- разработку и принятие нормативно-правовых актов, регламентирующих организацию трансплантологической помощи:
 - приказа от 9 октября 2009 г. № 819н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи методом трансплантации органов»;
 - приказа от 2 ноября 2009 г. № 863н/78 «О внесении изменений в приказ Минздравсоцразвития России и РАМН от 25 мая 2007 г. № 357/40 «Об утверждении Перечня органов и (или) тканей человека – объектов трансплантации, Перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих трансплантацию органов и (или) тканей человека, и Перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека»;
 - приказа от 5 ноября 2008 г. № 622 «Об Экспертном совете в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России» (создание профильной комиссии по трансплантологии);
- организацию и поддержку научно-практических мероприятий по вопросам донорства и трансплантации органов и (или) тканей человека;
- финансирование ведущих федеральных центров трансплантации на приобретение дорогостоящего медицинского оборудования, обучение специалистов, обновление медико-санитарного автопарка, развитие медицинских информационных и телекоммуникационных технологий, ремонт помещений и др.

Съезд трансплантологов положительно оценивает деятельность в 2008–2010 гг. Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».

Создание общества позволило консолидировать трансплантологическую общественность и сосредоточить усилия отдельных трансплантологиче-

ских центров в решении приоритетных задач. В настоящее время в обществе состоит более 400 человек из 51 региона РФ; при организационном участии общества проведено 15 всероссийских и региональных научно-практических мероприятий (конференций).

Данные о работе российских трансплантологических центров, приведенные в сообщениях, показывают, что непосредственные и отдаленные результаты выполняемых клинических трансплантаций органов соответствуют международному уровню и свидетельствуют о высокой квалификации кадров и достаточном технологическом обеспечении.

Несмотря на это, Российская Федерация продолжает оставаться на одном из последних мест в мире по объему оказания трансплантологической помощи, которой охвачена лишь небольшая часть нуждающихся жителей страны. Недоступность трансплантаций большинству нуждающихся в них обусловлена прежде всего критическим дефицитом донорских органов.

Этот дефицит в условиях России определяется устаревшей формой организации посмертного органного донорства. Действия региональных донорских служб сводятся к попыткам установления контактов с администрацией регионов и руководством скорпомощных стационаров. Распоряжения местных органов исполнительной власти в области здравоохранения, призванные регулировать вопросы органного донорства, носят рекомендательный характер и не подкреплены федеральным законодательством и нормативно-правовыми актами Минздравсоцразвития России (положениями об ответственности руководителей субъектов РФ и главных врачей медицинских организаций за организацию органного донорства). Очевидна необходимость законодательно закрепить эти положения в области организации органного донорства.

Сегодня существует перечень учреждений, осуществляющих трансплантацию органов, и определен порядок их финансирования («федеральные квоты»). Донорство органов является организационно не менее трудной задачей, чем трансплантация органов, однако не имеет целевого федерального финансирования. Организация работ по донорству органов и трансплантация органов являются разными видами профессиональной деятельности, выполняются разными категориями врачей, в разных производственных помещениях и, соответственно, требуют разных источников финансирования.

Если необходимость оплаты государством трансплантаций органов не вызывает сомнения, то проблема адекватного финансирования донорских программ, по сути, создания национальной системы донорства, которая имеется в каждой европейской стране, является насущной задачей.

Рост числа трансплантаций отмечается только в регионах и городах, в которых в организацию работ по органному донорству внедрены элементы трансплантационной координации. Это Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Новосибирск. В указанных регионах по инициативе местных властей оплачиваются ключевые этапы госпитальной координации, а именно: идентификация (выявление донора), диагностика смерти мозга, оценка донора, ведение донора, аудит летальности, что обеспечивает интенсификацию и расширение спектра трансплантаций. Однако необходима консолидация программ на региональном и национальном уровнях, что отражено в концепции трансплантационной координации как оптимальной формы организации органного донорства, принятой еще IV Всероссийским съездом трансплантологов.

На съезде были рассмотрены вопросы новых подходов к иммуносупрессивной терапии, направленные на улучшение отдаленных результатов трансплантации солидных органов; вопросы профилактики инфекционных осложнений, прежде всего цитомегаловирусной инфекции.

Обозначены показания к назначению ингибиторов пролиферативного сигнала после трансплантации почки. Согласно результатам международных исследований, ингибитор пролиферативного сигнала лекарственный препарат эверолимус имеет высокий уровень доказательной базы обеспечения эффективной иммуносупрессии в современных режимах минимизации циклоспорина с подтвержденным антипролиферативным и противовирусным эффектом, что создает предпосылки для реального улучшения отдаленных результатов трансплантации.

Развитие клинической трансплантологии немыслимо без дальнейшей разработки и углубленного решения научных проблем, среди которых проблемы преодоления тканевой несовместимости, острого и хронического отторжения трансплантата, разработка объективных критериев для прогнозирования развития отторжения, дифференцирования отторжения и инфекции, выявления факторов риска и предикторов развития хронического отторжения (васкулопатии) трансплантата.

Съезд считает необходимым выделение приоритетных направлений развития экспериментальной и клинической трансплантологии.

1. В сфере организации донорского обеспечения трансплантологической помощи гражданам РФ:

- внедрение единой федеральной системы трансплантационной координации, имеющей бюджетное финансирование, главной задачей которой является организация работ по донорству в стационарах регионов и предоставление донорских органов в трансплантацион-

ные центры на основе единого федерального листа ожидания;

- расширение донорских критериев в соответствии с международными тенденциями в части использования трупных органов и тканей человека от доноров – носителей маркеров сифилиса.
2. В сфере совершенствования законодательства в области донорства и трансплантации органов и тканей человека:
- разработка и принятие нового Федерального закона «О донорстве и трансплантации органов и (или) тканей человека»:
 - с сохранением в нем презумпции согласия;
 - закреплением механизма прижизненного волеизъявления лица о согласии (несогласии) на донорство органов и тканей после смерти;
 - закреплением федеральной системы трансплантационной координации;
 - урегулированием создания и ведения федеральных регистров доноров и реципиентов органов и тканей человека, федерального листа ожидания трансплантации трупных органов и тканей человека;
 - указанием отчетности и ответственности администрации скорпомощных стационаров за работы по донорству;
 - урегулированием порядка и процесса констатации смерти мозга у несовершеннолетних и посмертного донорства от несовершеннолетних (презумпция несогласия);
 - запретом торговли органами и тканями человека, трансплантационного туризма, рекламы коммерческих сделок с органами и тканями человека для трансплантации, ответственности за совершение указанных действий;
 - закреплением ограничений на выполнение трупных трансплантаций органов и тканей человека иностранным гражданам, пребывающим на территории РФ;
 - закреплением понятийного аппарата и принципов трансплантации органов и тканей человека и др.;
 - разработка и принятие порядка медицинского обследования донора-трупа, включая перечень абсолютных и относительных противопоказаний к посмертному донорству органов и тканей человека;
 - разработка и принятие протокола ведения донора-трупа с констатированной смертью мозга (кондиционирование);
 - разработка и принятие порядка заготовки трупных донорских органов и тканей человека.

3. В области финансирования трансплантологической помощи населению РФ:

- выделение государственного финансирования на специализированную, включая высокотехнологичную, медицинскую помощь, амбулаторно-поликлиническую помощь по профилю «трансплантация» в объеме, достаточном для выполнения федеральных стандартов медицинской помощи, утверждаемых Минздравсоцразвития России;
- дальнейшее увеличение объемов федерального финансирования, выделяемого в рамках государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (количества квот), в соответствии с реальной потребностью населения РФ в трансплантации органов;
- выделение целевого федерального финансирования на донорское обеспечение и трансплантационную координацию;
- выделение государственного финансирования на модернизацию материально-технической базы ведущих трансплантационных центров страны;
- восстановление федерального финансирования программного гемодиализа в центрах гемодиализа федерального подчинения, что позволит увеличить «листы ожидания трансплантации» и оптимизировать селекцию пар «донор–реципиент», а также сделать реальным ожидание трансплантации в федеральных центрах для жителей регионов, в которых отсутствуют собственные центры трансплантации.

4. В сфере научных исследований съезд считает особенно актуальным развивать исследования по биологическим и клиническим аспектам клеточной трансплантации;

- разработке вопросов иммунной толерантности на основе клеточных технологий и высокоспецифичных биомаркеров и биоагентов;
- активизировать работы по созданию отечественного искусственного сердца, искусственных и биогибридных органов и систем.

На фоне дефицита донорских органов важно развивать исследования в области применения перфузионных систем в трансплантологии и их внедрение в практику органного донорства.

Съезд поддерживает инициативу организации первого многоцентрового национального научного проекта «Биомаркеры в прогнозировании отдаленных результатов трансплантации сердца» и призывает трансплантологические центры к консолидации и участию в этой работе.

5. Съезд считает приоритетной задачей формирование позитивного имиджа, укрепление автори-

тета российской науки и отечественных ученых в мировом научном сообществе:

- развивать практику проведения совместных мероприятий Российского трансплантологического общества с международными профессиональными ассоциациями и обществами – Всемирным трансплантационным обществом (TTS), Европейским обществом трансплантации органов (ESOT) и др.;
- поддерживать представление работ российских ученых на международных конгрессах и конференциях, стимулировать публикации работ российских ученых в авторитетных международных изданиях;
- развивать традиции проведения Шумаковских чтений как всероссийского научно-практического мероприятия.

6. В сфере профессионального образования считать целесообразным:

- поддержать создание и функционирование кафедр трансплантологии в медицинских вузах и преподавание курса «Клиническая трансплантология и искусственные органы» на старших курсах медицинских институтов;
- поддерживать создание и деятельность кафедр и курсов по преподаванию основ биотехнических систем, искусственных и биогибридных систем и органов студентам старших курсов технических университетов;
- расширить практику последипломной подготовки специалистов из регионов на базе ведущих научно-практических учреждений и трансплантологических центров РФ.

7. В области подготовки научных кадров:

- рекомендовать руководителям научно-практических учреждений, руководителям диссертационных советов по профилю «Трансплантология и искусственные органы» усилить контроль за качеством и сроками выполнения научно-квалификационных (диссертационных) работ и дальнейшим трудоустройством подготовленных специалистов и научных работников;
- считать целесообразным полнее отражать деятельность диссертационных советов по профилю «Трансплантология и искусственные органы» в специализированном журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

8. В области подготовки молодых специалистов:

- продолжить практику направления перспективных молодых специалистов на обучение и стажировку в ведущие зарубежные трансплантологические центры, используя возможности административных и общественных организаций РФ и образовательные программы международных трансплантологических обществ;

- с целью адаптации молодых специалистов, повышения их статуса и закрепления в трудовых коллективах поддержать работу по формированию и развитию советов молодых ученых и специалистов, активизировать выдвижение кандидатов в районные, городские советы молодых ученых и специалистов.
9. Развитие отечественной клинической трансплантологии, достигнутые успехи в длительном выживании и реабилитации пациентов с трансплантированными органами требует совершенствования подготовки медицинских специалистов не только в области донорства и трансплантации органов и тканей человека, но и смежных областей. В целях скорейшего внедрения высокотехнологичной трансплантационной помощи в реальный сектор здравоохранения:
- поддержать и ускорить разработку и реализацию совместно с ведущими медицинскими университетами РФ программ последиplomного образования (повышения квалификации) врачей различных специальностей – терапевтов, кардиологов и др., – по выявлению и ведению больных, нуждающихся в высокотехнологичной трансплантологической помощи, и реципиентов трансплантированных органов; считать особенно важным включение образовательной информации в курсы подготовки врачей-педиатров;
 - введение в программу последиplomного обучения на кафедрах анестезиологии и реаниматологии преподавания критериев диагностики смерти мозга и принципов ведения потенциальных доноров, находящихся в состоянии смерти мозга.
10. В сфере научно-информационной и образовательной деятельности съезд рекомендует продолжить работу по созданию и выпуску научной, научно-методической и научно-информационной литературы по проблеме трансплантологии и искусственных органов.
11. В сфере идеологической, просветительской и информационной политики съезд поддерживает:
- организацию и проведение информационно-просветительских программ в средствах массовой информации;
 - взаимодействие с представителями основных религиозных конфессий;
 - повышение прозрачности, регламентацию работы различных служб в области донорства и трансплантации органов, тканей человека.
- Участники Съезда выступают:
- за включение в список жизненно необходимых лекарственных средств ингибиторов пролиферативного сигнала, необходимых для удлинения срока функционирования трансплантированных органов путем предупреждения их хронического фиброза, обусловленного длительным действием ингибиторов кальциневрина, а также для применения у реципиентов с онкологическими осложнениями;
 - за внедрение в клиническую практику общей профилактики цитомегаловирусной инфекции у реципиентов донорских органов.
- Делегаты Съезда выражают уверенность, что при реализации вышеуказанных предложений клиническая трансплантология в РФ способна в течение короткого отрезка времени добиться новых высот, обеспечить население РФ качественной и доступной трансплантологической помощью.

Принято на пленарном заседании V Всероссийского съезда трансплантологов.

**10 октября 2010 года, Большой конференц-зал, ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России**

ПРИМЕНЕНИЕ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ *IN SITU* У АСИСТОЛИЧЕСКИХ ДОНОРОВ ПОЧЕК

Щербук Ю.А.¹, Багненко С.Ф.¹, Скворцов А.Е.¹, Логинов И.В.¹, Ананьев А.Н.¹,
Ульянкина И.В.¹, Еремич С.В.¹, Сенчик К.Ю.², Резник О.Н.¹

¹ ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

² ГНЦ «ЦНИИ робототехники и технической кибернетики», Санкт-Петербург

Дефицит донорских органов является ограничивающим фактором в развитии трансплантологии. Один из способов решения данной проблемы – использование доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения. Получение донорских органов от данной категории доноров возможно только за счет применения экстракорпоральной нормотермической аппаратной перфузии *in situ* (ЭНАП). В статье приводятся данные применения ЭНАП у 11 асистолических доноров почек (ср. возраст $43,1 \pm 2,98$ года) и результаты пересадок 22 реципиентов таких трансплантатов в сравнении с результатами пересадок у 20 реципиентов почек от 20 доноров со смертью мозга (ср. возраст $45,65 \pm 1,8$). Несмотря на изначально высокий процент отсроченной функции и большее количество сеансов гемодиализа, уровень сывороточного креатинина в сравниваемых группах уже к 21-м суткам: $0,198 \pm 0,002$ ммоль/л, а в группе сравнения – $0,151 \pm 0,002$ ммоль/л ($p > 0,05$). Применение нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии в теле донора (*in situ*) является единственным способом восстановления и сохранения жизнеспособности органов у доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения (неконтролируемых асистолических доноров) до начала операции эксплантации. Использование нормотермии, оксигенации крови и удаления из нее лейкоцитов при проведении перфузии *in situ* позволяет добиться восстановления жизнеспособности почек у доноров со временем первичной тепловой ишемии до 60 мин и более. Непосредственные и ранние послеоперационные результаты трансплантаций почек, полученных с помощью разработанного метода, не уступают таковым, полученным при пересадке трансплантатов от доноров со смертью мозга.

Ключевые слова: доноры с внезапной необратимой остановкой кровообращения, ишемически-реперфузионное повреждение, экстракорпоральная нормотермическая перфузия донорских органов, удаление лейкоцитов.

THE USE OF NORMOTHERMIC EXTRACORPOREAL PERFUSION *IN SITU* IN KIDNEY ASYSTOLIC DONORS

Shcherbuk Y.A.¹, Bagnenko S.F.¹, Scvorzov A.E.¹, Loginov I.V.¹, Ananyev A.N.¹,
Ulyankina I.V.¹, Eremich S.V.¹, Senchik K.Y.², Reznik O.N.¹

I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint-Petersburg

Central Research Institute of Robotics and Technical Cybernetics, St. Petersburg

Deficit of donor organs is the limiting factor in organ transplantation. One way of solving this problem is the use of donors with sudden irreversible circulatory arrest. Obtaining organs from this category of donors is possible only through the use of normothermic extracorporeal perfusion *in situ* (NECP) with oxygenation and leucocyte depletion. The article presents the implementation of NECP in 11 uncontrolled non heart beating donor (uNHBD) kidneys (age of $43,1 \pm 2,98$ years) and the results of transplantation in 22 recipients of such transplants in comparison with the results of the 20 recipients of kidney transplants from 20 donors to the death of the brain (age $45,65 \pm 1,8$ years). Despite the initially high rate of delayed function and more significant number of hemodialysis in uNHBD group (group of investigation), serum creatinine at 21st day was the same level as in BDD group (comparison group): $0,198 \pm 0,002$ mmol/L and $0,151 \pm 0,002$ mmol/L ($p > 0,05$). The use of NECP with oxygenation and leucocyte depletion is an effective practice for recovery kidney from donors with a sudden irreversible circulatory arrest with warm ischemic time one hour and more before the operation explantation.

Key words: uncontrolled donors after cardiac death, warm ischemic time, leucocytes depletion, normothermic extracorporeal perfusion *in situ*.

Статья поступила в редакцию 15.06.2010 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства.

Тел. (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантология, как наука, объединившая в себе различные направления медицины, отражает зрелость и подготовленность населения к одной из особых форм социального взаимодействия – программе органного донорства. Принятие или непринятие концепции посмертного органного донорства населением, и в частности медицинским персоналом, определяет темпы ее развития. Первоначально развитие трансплантологии шло по пути освоения и разработки хирургических приемов пересадки органов. Следующим этапом явилась проблема преодоления тканевой несовместимости. На сегодняшний день массовыми, эффективными операции трансплантации органов не могут быть из-за дефицита донорских органов. Недостаток донорских органов носит глобальный характер и ограничивает доступность трансплантаций [22].

По данным ряда авторов, в Европе, несмотря на успехи внедрения инновационных донорских программ, число доноров со смертью мозга (ДСМ) остается постоянным из года в год, и их количество в среднем составляет около 30 на 1 млн населения [15]. Недостаточное количество доноров со смертью мозга и критическая нехватка донорских органов в целом создают в настоящее время предпосылки для использования альтернативных источников донорских органов [7]. В литературе такие органы также называют *organs from the expanded criteria donors* [4]. Многие авторы к данной категории относят органы, полученные от асистолических доноров (АСД) [11, 13, 14]. В России за последние 5 лет в силу специфики отечественных условий большинство ПТ, пересаженных реципиентам, получено от АСД и составляет на сегодняшний день чуть менее 50% от общего числа доноров [1]. В данном аспекте наряду с использованием доноров 3-й категории особый интерес представляют протоколы работы с донорами 1-й и 2-й категорий, так называемых неконтролируемых доноров, прирост от использования которых может, по данным ряда авторов, составить от 15 до 30% от общего числа АСД [3, 24].

Основным ограничением жизнеспособности трансплантатов, полученных от АСД, и снижающим широкое их использование является повреждающий эффект ишемии, или так называемого каскада ишемически-реперфузионных повреждений [12, 23]. Анализ современных литературных источников, посвященных данной теме, указывает на возрастающий интерес роли лейкоцитов в повреждении трансплантата на всех этапах его получения [2, 17].

Ишемически-реперфузионная и программируемая при этом иммунологическая травма органов не позволяет использовать однообразные стандартные приемы консервации, принятые при работе с органами от идеальных доноров. Последствия «ишеми-

ческого каскада» в донорском органе могут быть обратимы только лишь на инициальном этапе консервации и только с применением методов аппаратной перфузии, позволяющих устранить или минимизировать возникшие изменения.

В доступной литературе имеется небольшое количество работ, посвященных проведению экстракорпоральной перфузии при работе с донорами с внезапной необратимой остановкой кровообращения (1-й и 2-й категории по Маастрихтской классификации) [6, 18].

Идея использования экстракорпоральной перфузии изолированного абдоминального региона с трансмембранной оксигенацией не нова, однако ее авторы применяют либо низкотемпературные режимы перфузии, либо не учитывают ключевую роль лейкоцитов в развитии ишемически-реперфузионных повреждений [10, 16, 18]. Патогенез ишемически-реперфузионной травмы в аспекте лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия позволяет рассматривать метод перфузионной консервации как оптимальный способ получения донорских органов [5, 9].

Теоретические предпосылки и обобщение данных мировой литературы в применении перфузионных технологий [8, 16, 19–21], в соответствии с особенностями работы центров трансплантации в Российской Федерации, легли в основу предпринятого исследования для определения возможности получения органов от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности, когда это происходит в стационаре, в отделении реанимации, в приемном покое, в шоковом зале, то есть в таких условиях, когда трансплантационная служба не оповещена заранее о наличии в стационаре пациента – потенциального донора с заболеванием или травмой головного мозга, несовместимыми с жизнью.

В целом в доступной литературе нам не удалось найти описания такого метода получения донорских органов, при котором попытка не сохранения, а восстановления их жизнеспособности после перенесенного длительного периода тепловой ишемии предпринималась бы до осуществления изъятия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения нормотермической экстракорпоральной изолированной абдоминальной перфузии *in situ* у асистолических доноров почек с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 11 доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности применялся разрабо-

танный протокол экстракорпоральной нормотермической аппаратной перфузии *in situ*. Эта группа доноров получила название исследуемой. У всех пациентов смерть констатирована в период до суток нахождения в стационаре, из них 3 (27,3%) пациента шокового зала с тяжелой ЧМТ, и 8 (72,7%) пациентов, находившихся в отделении реанимации. Операция эксплантации в исследуемой группе доноров выполнялась по принятой методике изъятия донорских органов у доноров со смертью мозга при продолжающейся аппаратной перфузии.

В группу сравнения вошли 20 доноров с констатированной смертью мозга, у которых выполнялся традиционный протокол изъятия по стандартной методике. Доноры со смертью мозга были клинически лучше по своим параметрам – статистически значимые различия касались инотропной поддержки вазопрессорами (в исследуемой группе больше: $8,1 \pm 0,74$ против $4,1 \pm 0,38$ мкг/кг/мин; $p < 0,05$), а также показателей диуреза в последний час – в исследуемой группе был ниже: $0,35 \pm 0,08$ в отличие от $0,74 \pm 0,07$ л в группе сравнения ($p < 0,05$). Следует особенно отметить отсутствие в группе доноров со смертью мозга такого параметра, как первичная тепловая ишемия.

Значимые основные характеристики донорских групп, не зависящие от вида выполненной у доноров операции, представлены в сводной табл. 1. В результате сравнения групп доноров по основным характеристикам закономерно было бы ожидать худших результатов в группе реципиентов почек, полученных от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности с применением предложенного перфузионного протокола.

В зависимости от категории донора реципиенты были разделены на две группы. Группа реципиентов почек от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности, у которых изъятие донорских органов выполнялось с применением предложенного протокола, получила название исследуемой, а группа реципиентов почек от доноров со смертью мозга – группы сравнения.

Перед операцией реципиенты исследуемой группы подписывали информированное согласие на пересадку почки, изъятую с использованием экстракорпоральной нормотермической аппаратной перфузии донорских органов *in situ*, согласно решению Этического комитета НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе от 15 июля 2009 г.

Группа сравнения включала 20 реципиентов (необходимо отметить, что в группу вошли только реципиенты, которым операция трансплантации выполнялась в СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, что было связано с передачей части почек в другие центры), исследуемая группа – 22. Реципиентами почек стали больные с терминальной по-

чечной недостаточностью, получающие заместительную почечную терапию разного вида. Как показано в табл. 2, статистически значимые различия касались следующих характеристик: средний возраст в исследуемой группе составил $51,1 \pm 1,8$ года, при $39,9 \pm 2,3$ года в группе сравнения ($p < 0,001$), это связано с тем, что в соответствии с общепри-

Таблица 1

Сводная таблица характеристик донорских групп

| Характеристика донорских групп | Исследуемая группа (n = 11) | Группа сравнения (n = 20) | Значение p |
|---|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Мужчины | 9 (81,8%) | 13 (65%) | >0,05 |
| Женщины | 2 (18,2%) | 7 (35%) | >0,05 |
| Возраст, лет | $43,1 \pm 2,98$ | $45,65 \pm 1,8$ | >0,05 |
| Причина смерти: ЗЧМТ, ОЧМТ | 6 (54,5%) | 3 (15%) | >0,05 |
| ОНМК | 5 (45,5%) | 13 (65%) | >0,05 |
| АГМ | – | 4 (20%) | <0,05 |
| Инотропная поддержка в течение последних 10 ч, мкг/кг/мин | $8,1 \pm 0,74$ | $4,1 \pm 0,38$ | <0,01 |
| Креатинин сыворотки крови, ммоль/л | $0,084 \pm 0,004$ | $0,091 \pm 0,007$ | >0,05 |
| Диурез в последний час, л | $0,35 \pm 0,08$ | $0,74 \pm 0,07$ | <0,01 |

Примечание. ЗЧМТ, ОЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма, открытая черепно-мозговая травма; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АГМ – разрыв аневризмы головного мозга.

Таблица 2

Сводная таблица – характеристики групп реципиентов

| Характеристика групп | Исследуемая группа (n = 22) | Группа сравнения (n = 20) | Значение p |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Мужчины | 13 (65%) | 12 (54,5%) | <0,001 |
| Женщины | 7 (35%) | 10 (45,5%) | >0,05 |
| Возраст, лет | $51,1 \pm 1,8$ | $39,9 \pm 2,3$ | <0,001 |
| Гемодиализ | 18 (81,8%) | 15 (75%) | >0,05 |
| Перитонеальный диализ | 4 (18,2%) | 4 (20%) | >0,05 |
| Смешанный диализ | – | 1 (5%) | >0,05 |
| Срок нахождения на диализе, лет | $3,7 \pm 0,43$ | $2,43 \pm 0,29$ | <0,05 |
| Хронический гломерулонефрит | 19 (86,4%) | 15 (75%) | >0,05 |
| Хронический пиелонефрит | 1 (4,5%) | 3 (15%) | >0,05 |
| Поликистоз почек | 2 (9,1%) | 2 (10%) | >0,05 |

нятой практикой пересадки почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, последние показаны к трансплантации реципиентам старшей возрастной группы. Закономерно средний срок нахождения на диализе был выше в исследуемой группе реципиентов $3,7 \pm 0,43$ года, а в группе сравнения $2,43 \pm 0,29$ года ($p < 0,05$).

Всем реципиентам – и исследуемой группы, и группы сравнения – была выполнена стандартная операция трансплантации почки. Среднее время вторичной тепловой ишемии при пересадках почек реципиентам от доноров исследуемой группы и группы сравнения статистически не различалось и составляло 25–40 мин. Операции пересадки почки выполнялись в отделениях трансплантации почки ГБ № 31 (г. С.-Петербург), НИИ СП им. И.И. Джanelидзе (г. С.-Петербург).

Реципиенты обеих групп в послеоперационном периоде получали стандартную иммуносупрессивную терапию, представляющую собой трехкомпонентную схему. Начальные дозировки препаратов составили: циклоспорин («Sandimmun», «Sandimmun-Neoral» Sandoz/Novartis) – 4–5 мг/кг в течение первого месяца с корректировкой по данным определения концентрации препарата в крови; прогراف («Astellas») – 0,15 мг/кг с коррекцией дозировки препарата в зависимости от концентрации препарата в крови; преднизолон – 1 мг/кг массы тела, с последующим снижением дозы, Майфортик – 1440 мг в сутки или Селлсепт – 2 г в сутки. Лечение эпизодов отторжения в обеих группах выполнялось стандартно, проведением «пульс-терапии» по 500 мг солюмедрола внутривенно, в течение 3–5 дней.

Протокол проведения экстракорпоральной нормотермической аппаратной перфузии с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов при получении почечных трансплантатов у доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности

Порядок мероприятий

1. После проведения реанимационных мероприятий и констатации биологической смерти пациента в условиях шокового зала, реанимационной палаты, заполнения соответствующих документов производился забор крови для экспресс-диагностики инфекций (гепатит В, С, ВИЧ, RW).
2. Перфузионная и эксплантационная бригады прибывали в стационар через 20–45 мин после получения разрешения на изъятие у администрации больницы и вызова судебно-медицинского эксперта (СМЭ) (операция эксплантации донорских органов начиналась только после прибытия СМЭ и получения его разрешения на изъятие, в среднем на это уходило от 1,5 до 2 ч).

3. Тело умершего (рассматриваемого теперь как потенциального асистолического донора) перемещалось в операционную, где в случае получения отрицательных результатов экспресс-диагностики инфекций хирургом службы забора органов выполнялся доступ к бедренным сосудам в правом бедренном треугольнике.
4. Затем к магистральным сосудам бедра подсоединялся контур экстракорпорального аппаратного комплекса для проведения изолированной абдоминальной перфузии.
5. Длительность сеанса «восстановления» функционального состояния ишемически поврежденных донорских почек и время начала изъятия принималось на основании результатов исследования содержания лейкоцитов в перфузионном контуре, при достижении значения в $1 \times 10^9/\text{л}$ и ниже результаты проведения перфузии признавались удовлетворительными.
6. Операция эксплантации выполнялась на фоне продолжающейся перфузии, которая заканчивалась непосредственно перед извлечением органов.
7. После окончания перфузии и эксплантации донорских почек производилась традиционная консервация охлажденным до 4°C раствором «Кустодиола», а затем бесперфузионным способом по общепринятой методике в стерильных пластиковых пакетах раствором «Кустодиола» до момента пересадки.

Протокол перфузии

1. На инициальном этапе перфузия производилась со скоростью 600–800 мл/мин, с последовательным увеличением в течение первого часа до уровня 2500 мл/мин, особо следует отметить пульсативный характер перфузии (скорость вращения роликового насоса была не менее 30 об./мин, а давление внутри контура составляло 100–120 мм рт. ст., что создавало имитацию физиологического систоло-диастолического кровообращения).
2. Первичный объем заполнения и необходимость дополнительного введения в контур раствора «Кустодиола» определялись уровнем гемоглобина в перфузате, который в среднем составил $41,1 \pm 3,75$ г/л, а гематокрита – $0,35 \pm 0,02$.
3. Кислород подавался со скоростью от 250 до 550 мл/мин в зависимости от скорости перфузии в соотношении 1:2, при этом $p\text{O}_2$ составляло на инициальном этапе в среднем $557,3 \pm 19,3$, а $p\text{CO}_2$ – $91,8 \pm 10,4$, косвенным признаком адекватности оксигенации было наличие артериовенозной разницы в контуре.
4. Длительность проведения сеанса экстракорпоральной нормотермической аппаратной перфу-

зии ишемически поврежденных донорских почек составляла в среднем $158,2 \pm 10,1$ мин, ориентиром служило снижение уровня лейкоцитов в перфузионном контуре до $0-1 \times 10^9/\text{л}$ от исходных показателей (рис. 1).

5. В качестве перфузата была использована модифицированная кровь асистолического донора. Общая формула перфузата выглядела следующим образом: кровь асистолического донора, «Кустодиол» до 2 л, гепарин 25 000 ЕД, стрептокиназа 1,5 млн ЕД, «Перфторан» не менее 400 мл, солумедрол 500 мг, изоптин 5 мг, нитроглицерин 5 мг.
6. В плановом порядке каждые 30 мин производился отбор проб крови для определения уровня лейкоцитов, гемоглобина, эритроцитов, КЩС перфузата. За исходные показатели нами принимались биохимические и цитологические показатели крови до остановки сердечной деятельности. При выраженности метаболического ацидоза в контур вводился 3% раствор гидрокарбоната натрия в объеме до 600 мл, до момента нормализации рН перфузата (среднее рН 7,0–7,3).
7. Среднее время от момента остановки сердечной деятельности до начала аппаратной перфузии абдоминального региона составило $76 \pm 4,51$ мин (мин. 45, макс. 92). Следует отметить, что, несмотря на значительный период отсутствия кровообращения у донора, после выполнения описанных выше мероприятий, как правило, во время операции эксплантации, цвет и консистенция органов брюшной полости соответствовали прижизненному, отмечалась перистальтика кишечника и мочеточников в ответ на механические стимулы, у 4 доноров было отмечено выделение мочи до 100 мл в ходе выполнения эксплантации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики сравнения исследуемых групп приведены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика ранних послеоперационных результатов

| Характеристики | Исследуемая группа (n = 22) | Группа сравнения (n = 20) | Значение p |
|--|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Время холодовой ишемии, ч | $14,7 \pm 0,7$ | $15,1 \pm 0,96$ | $>0,05$ |
| Немедленная функция (НФТ) | 6 (27,3%) | 9 (45%) | $<0,05$ |
| Отсроченная функция (ОФТ) | 16 (72,7%) | 11 (55%) | $<0,05$ |
| Число диализов / 30 дней | $6,64 \pm 1,18$ | $2,9 \pm 0,8$ | $<0,05$ |
| Креатинин сыворотки крови на 21-е сут, ммоль/л | $0,198 \pm 0,002$ | $0,151 \pm 0,002$ | $>0,05$ |
| Креатинин сыворотки крови на 90-е сут, ммоль/л | $0,119 \pm 0,004$ | $0,133 \pm 0,011$ | $>0,05$ |
| Длительность госпитализации, дней | $34,3 \pm 2,0$ | $30,7 \pm 2,5$ | $>0,05$ |
| Острое отторжение / 30 дней | 2 (9,1%) | 4 (20%) | $<0,05$ |
| Хирургические осложнения | 1 (4,5%) | 2 (10%) | $>0,05$ |

Следует особенно отметить отсутствие в группе доноров со смертью мозга такого параметра, как первичная тепловая ишемия. Данный показатель в исследуемой группе составил $76 \pm 4,51$ мин и являлся значимым параметром, который объективно должен был повлиять на характер начальной функ-

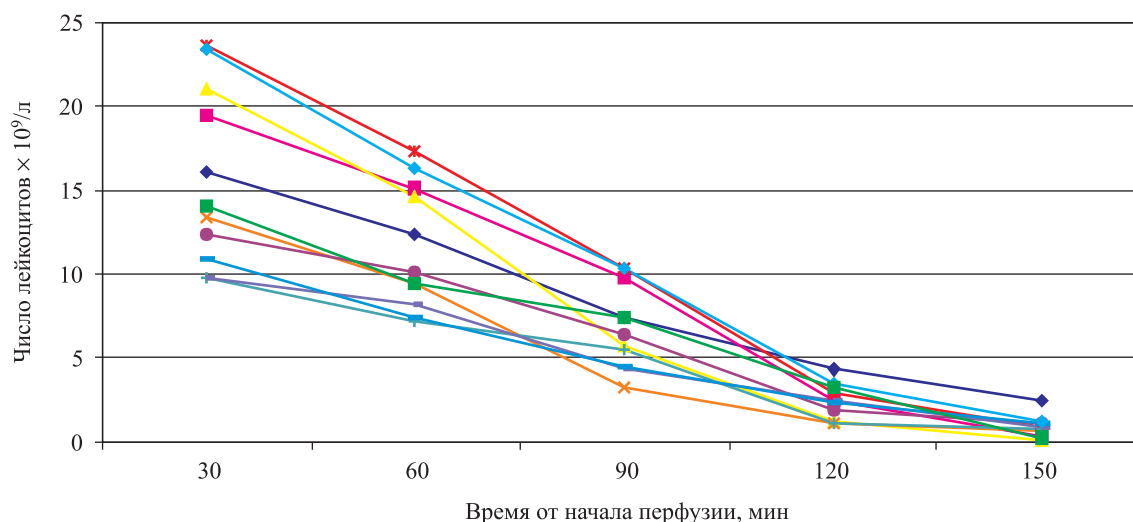


Рис. 1. Динамика редукции числа лейкоцитов в перфузионном контуре в зависимости от времени от начала перфузии

ции трансплантата. Статистически значимых различий в сроках холодовой ишемии (ХИ) в исследуемой группе и группе сравнения найдено не было ($14,7 \pm 0,7$ ч против $15,1 \pm 0,96$ ч; $p > 0,05$). Частота развития ОФТ в исследуемой группе реципиентов была выше – в 16 случаях из 22 (72,7%), а в группе сравнения – 11 (55%) ($p < 0,05$). Достоверное различие определялось в количестве сеансов гемодиализа, потребовавшихся до восстановления функции трансплантатов в раннем послеоперационном периоде (в исследуемой группе $6,64 \pm 1,18$ против $2,9 \pm 0,8$ в группе сравнения; $p < 0,05$).

Несмотря на изначально высокий процент отсроченной функции и большее количество сеансов гемодиализа, не было выявлено статистически значимых различий в уровне сывороточного креатинина в сравниваемых группах уже к 21-м суткам: $0,198 \pm 0,002$ ммоль/л, а в группе сравнения $0,151 \pm 0,002$ ммоль/л ($p > 0,05$). На 90-е сутки значения креатинина в исследуемой группе были ниже – $0,119 \pm 0,004$ ммоль/л, – чем в группе сравнения – $0,133 \pm 0,011$ ммоль/л ($p > 0,05$). Данные приведены графически на рис. 2. При сравнении особенностей течения послеоперационного периода учитывалась частота возникновения ранних (госпитальных), возникших в течение первого месяца, кризов отторжения. Небольшое количество наблюдений не позволяет произвести точный статистический анализ, но необходимо отметить, что в группе сравнения число кризов было выше и составило 4 (20%) случая против 2 случаев в исследуемой группе – 9,1% ($p < 0,05$).

Хирургические осложнения были в обеих группах: в одном (4,5%) случае в исследуемой группе потребовалось проведение эндоваскулярной баллонной ангиопластики и стентирования подвздошного сегмента аорты в связи с отслойкой интимы в раннем послеоперационном периоде; в группе

сравнения двум (10%) реципиентам в первый месяц после операции потребовалось повторное вмешательство. В одном случае операция выполнялась по поводу кровотечения из области трансплантата, ревизия гематомы, во втором реоперация была связана с необходимостью реконструкции неоцистуретероанастомоза в связи с выявлением некроза мочеочника.

Был проведен также анализ сроков госпитализации пациентов исследуемой группы и группы сравнения, статистически значимых различий выявлено не было. Средние сроки госпитализации в исследуемой группе составили $34,3 \pm 2,0$ дня, а в группе сравнения $30,7 \pm 2,5$ дня ($p > 0,05$).

Таким образом, при сравнении полученных результатов трансплантаций почек в исследуемых группах реципиентов было показано, что при применении протокола экстракорпоральной нормотермической аппаратной перфузии возможна пересадка почек от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности, о наличии которых донорская служба не была предупреждена заранее, с ранними послеоперационными результатами, не отличающимися от таковых, полученных от доноров со смертью мозга, традиционно считающихся оптимальным источником донорских органов.

С апреля 2009-го по январь 2010 года донорской службой Санкт-Петербурга было использовано 54 эффективных донора органов. Из них 11 являлись донорами с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности. Таким образом, применение данной методики позволило увеличить пул эффективных доноров более чем на 20%.

ВЫВОДЫ

Применение нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии в теле донора (*in situ*)

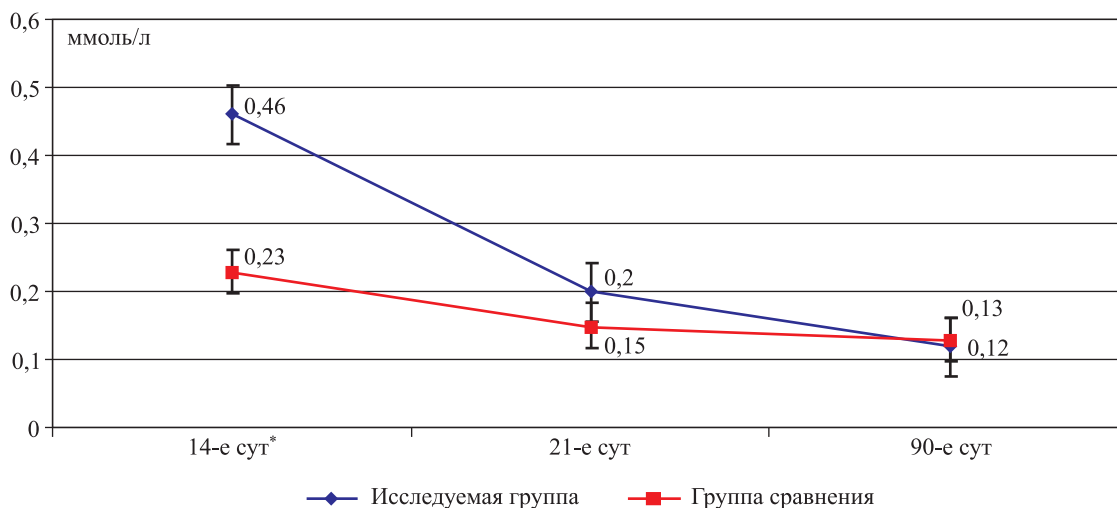


Рис. 2. Динамика снижения уровня креатинина в сыворотке крови по данным всей выборки (* – $p < 0,05$)

является единственным способом восстановления и сохранения жизнеспособности органов у доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения (неконтролируемых асистолических доноров) до начала операции эксплантации.

Возобновление кровообращения *in situ* в изолированном абдоминальном бассейне для восстановления жизнеспособности почек возможно с помощью подключения к аорте и полой вене донора перфузионного контура, состоящего из роликового насоса, венозного резервуара, оксигенатора и лейкоцитарного фильтра. Катетеризация, сосудистая изоляция бассейна абдоминальной перфузии и доступ к аорте и полой вене осуществляются через бедренные сосуды в сроки до 60 мин и более, после констатации смерти донора. Реабилитационный эффект экстракорпоральной нормотермической перфузии достигается при ее продолжении (120–240 мин) применении и пульсирующем режиме; при использовании в качестве перфузата модифицированной донорской крови с ее трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов из перфузионного контура.

Почечные трансплантаты, полученные от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения, в раннем послеоперационном периоде показывают удовлетворительные функциональные параметры. Несмотря на высокую частоту развития отсроченной функции трансплантатов, в исследуемой группе в раннем послеоперационном периоде у 16 реципиентов из 22, что составило 72,7%, показатели сывороточного креатинина к 3-му мес. составили в среднем 0,119,4 ± 0,004 ммоль/л.

Непосредственные и ранние результаты трансплантаций почек, полученных в соответствии с разработанным протоколом, не уступают таковым, полученным при пересадке трансплантатов от доноров со смертью мозга. Так, различия в средних значениях креатинина в сыворотке реципиентов почек, полученных описанным способом, и в группе сравнения к 3-му мес. после трансплантации не были статистически значимы – 0,119 ± 0,004 и 0,133 ± 0,01 ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Частота кризов отторжения составила 9,1% в исследуемой группе и 20% в группе сравнения.

С апреля 2009-го по январь 2010 года донорской службой Санкт-Петербурга было использовано 54 эффективных донора органов. Из них 11 (20%) являлись донорами с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности. Применение нормотермической аппаратной перфузии *in situ* позволяет получать полноценные почечные трансплантаты от доноров, ранее не использовавшихся в отечественной практике, время первичной тепловой ишемии у которых составляет до 60 мин и более,

что приводит к существенному увеличению числа доноров почек и расширению эффективного донорского пула.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение 1 (по данным регистра Российского трансплантационного общества) // Вест. транспантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. № 3. С. 8–16.
2. Иванов К.П., Мельникова Н.Н. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // Журнал общей биологии. 2004. Т. 62. № 3. С. 3–13.
3. Резник О.Н. Организационные и технологические основы получения и селекции почек для трансплантации: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук / О.Н. Резник; НИИТиЮ. М., 2008. С. 224.
4. Chang G.J. et al. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? // Amer. J. of Transplant. 2003. Vol. 3. № 10. P. 1259–1263.
5. De Vries A.J. et al. Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies // Perfusion. 2003. Vol. 18. P. 31.
6. Fieux F., Losser M.-R., Bourgeois E. et al. Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors // Critical Care. 2009. Vol. 13. P. 141.
7. Garcia C.E., Bramhall S., Mirza D.F. Use of marginal donors // Current Opinion in Organ Transplantation. 2000. Vol. 5. P. 50–56.
8. Gomez M., Alvarez J., Arias J. et al. Cardiopulmonary bypass and profound hypothermia as a means for obtaining kidney grafts from irreversible cardiac arrest donors: Cooling technique // Transplant. Proc. 1993. Vol. 25. P. 1501–1503.
9. Harper S., Nicholson M. et al. Leucocyte depletion improves renal function during reperfusion using an experimental isolated haemoperfused organ preservation system // British Journal of Surgery. 2006. Vol. 93. P. 623–629.
10. Ko W.-J., Chen Y.-S., Tsai P.-R., Lee P.-H. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors // Clin. Transplantation. 2000. Vol. 14. P. 152–156.
11. Koffman G., Gambaro G. Renal transplantation from non heart beating donors: A review of the European experience // J. Nephrol. 2003. № 16. P. 334–341.
12. Koo D.H., Fuggle S.V. Impact of ischemia/reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation // Transplantation Reviews. 2000. Vol. 14. № 2. P. 210–224.
13. Kootstra G. Statement on non-heart-beating programs // Transplant. Proc. 1995. Vol. 27. № 3. P. 2965–2968.
14. Kootstra G. Asystolic or non-heartbeating donor // Transplantation. 1997. Vol. 63. № 7. P. 917–921.
15. Kootstra G., Kievit M.D., Nederstigt A. et al. Organ Donors: Heartbeating and Non-heartbeating // World J. Surgery. 2002. Vol. 26. P. 181–184.

16. Lee C.Y., Tsai M.K., Lee P.H. et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation // Clin. Transplant. 2005. Vol. 19. № 3. P. 383–390.
17. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. et al. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // Transplant. Rev. 2009. Vol. 23. № 1. P. 1–10.
18. Magliocca J.F. et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool // J. Trauma. 2005. Vol. 58. P. 1095–1102.
19. Matesanz R., Miranda B. Expanding the organ donor pool: the Spanish Model // Kidney Int. 2001. Vol. 59. № 4. P. 1594.
20. Moers C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 7–19.
21. Rowiński W. Future of transplantation medicine // Ann. Transplant. 2007. Vol. 12. № 1. P. 5–10.
22. Rozenthal R. Organ Donation: Quo vadis? // Annals of Transplantation. 2006. Vol. 11 № 3. P. 49–51.
23. Stubenitsky B.M., Booster M.H., Nidersting A.P. Kidney preservation in the next millenium // Transpl. Int. 1999. Vol. 12. P. 83–91.
24. Sung R.S., Punch J.D. Uncontrolled DCDs: The Next Step? // American Journal of Transplantation. 2006. Vol. 6. P. 1505–1506.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--------------------------|---|---------|---|---|---|----|----|----|---|---|----|----|----|----------------|--------------------------------|--------------|--------------|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| Ф. СП-1 | ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ | 80248 <small>(индекс издания)</small> | КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| на 2011 год по месяцам | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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 style="height: 20px;"></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 | | (почтовый индекс) | | | (адрес) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Кому | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>(фамилия, инициалы)</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ----- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ф. СП-1 | ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ | | | ДОСТАВочНАЯ КАРТОЧКА на журнал 80248 <small>(индекс издания)</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ПВ</td> <td style="text-align: center;">место</td> <td style="text-align: center;">ли- тер</td> <td colspan="9"></td> </tr> </table> | | | | | | | | | | | | | | | | | ПВ | место | ли- тер | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ПВ | место | ли- тер | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">стоп- мость</td> <td style="text-align: center;">подписан пере- адресовки</td> <td style="text-align: center;">руб. руб.</td> <td style="text-align: center;">коп. коп.</td> <td colspan="8" style="text-align: center;">количество комплект</td> </tr> </table> | | | | | | | | | | | | | | | | | стоп- мость | подписан пере- адресовки | руб. руб. | коп. коп. | количество комплект | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| стоп- мость | подписан пере- адресовки | руб. руб. | коп. коп. | количество комплект | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| на 2011 год по месяцам | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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 style="height: 20px;"></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 | | (почтовый индекс) | | | (адрес) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Кому | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <small>(фамилия, инициалы)</small> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

Резник О.Н., Ананьев А.Н., Ульянкина И.В.

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

В статье приводятся показания к раннему, начиная с 90-го дня после трансплантации почки, назначению ингибитора пролиферативного сигнала (эверолимуса) для профилактики развития хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов почек, полученных с расширенными критериями. Приводится первый опыт и условия применения схем с включением эверолимуса и редукцией стандартных доз ингибиторов кальциневрина (Неорала). Сравнивая годовые результаты пересадок почек от доноров с расширенными критериями с применением стандартных схем иммуносупрессии и с конверсией на эверолимус, авторы обнаружили преимущество использования последних. Особый акцент авторы делают на оценке результатов «нулевой» биопсии для оптимального подбора реципиента и схем иммуносупрессии. Несмотря на первый положительный опыт использования эверолимуса у реципиентов «проблемных» трансплантатов, протокол, описываемый авторами, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: донор с расширенными критериями, результат нулевой биопсии.

EARLY CONVERSION TO EVEROLIMUS IN RECIPIENTS OF KIDNEYS FROM EXPANDED CRITERIA DONORS

Reznik O.N., Ananyev A.N., Ulyankina I.V.

I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint-Petersburg

This is preliminary report about first clinical experience with early conversion to Everolimus based scheme of immunosuppression for kidney transplant recipients receiving grafts from expanded criteria donors (ECDs). The indications were given in aspects of recommended pretransplant estimation of zero-biopsy results. Two groups of recipients received grafts from the same suboptimal donors, n = 20, and were divided according to different scheme of immunosuppression. The recipients of the first one, comparative group, n = 17, received standard CNi-based three components scheme, the recipients of the other one, investigation group, n = 20, received Everolimus based scheme of immunosuppression, with cancelled MMF and reduction of CNi in two times. The statistic differences of the serum creatinine level were $215,3 \pm 53,38$ in comparative group and $149 \pm 53,9$ $\mu\text{mol/L}$ in investigation group ($p = 0,022$). Despite the benefits of early conversion to Everolimus in recipients of grafts from ECDs which were shown by authors this protocol demands further investigation.

Key words: expanded criteria donors (ECDs), zero-biopsy result.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) – оптимальный вид заместительной терапии и единственный радикальный метод лечения терминальной хронической почечной недостаточности. Полностью устраняя явления уремии, ТП обеспечивает оптимальный уровень медико-социальной реабилитации и высокое качество жизни реципиентов, практически не отличающееся от такового в общей популяции [16, 25,

39]. Это стало возможным лишь после открытия и повсеместного использования HLA-типирования и оптимального подбора пар «донор–реципиент», а также внедрения в клинику высокоэффективных иммуносупрессантов. Дополнительное и весьма существенное достоинство ТП – ее более низкая по сравнению с диализом стоимость [2].

Использование новых иммуносупрессивных препаратов в клинической трансплантологии при-

Статья поступила в редакцию 24.08.10 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства.

Тел. (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yahoo.com

вело к значительному улучшению ближайших результатов трансплантации почки. За последние 25 лет число трансплантатов, сохраняющих функцию через год после операции, существенно выросло, и в настоящее время превышает 90%. Прогресс клинической нефротрансплантологии, однако, относится главным образом к первым годам после операции, тогда как «потери» трансплантатов в отдаленном периоде все еще остаются весьма значительными. По данным различных международных регистров (США, Европы, Австрии), доля таких «потерь» к 5 годам после ТП составляет 25–30%, а к 10–15 годам она возрастает почти до 50%, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [31]. Примерно такие же отдаленные результаты ТП и в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова [3]. К 10 годам после ТП продолжают функционировать только 44,5% трансплантатов [2]. Период полужизни почечного трансплантата в среднем не превышает 7,2 года [25, 29]. Эти показатели остаются постоянными на протяжении длительного времени, поскольку свой вклад в развитие ХТН вносит токсичность самих иммуносупрессантов, которая зависит как от дозы, так и от механизма действия данных препаратов [8, 10, 34, 38].

Таким образом, необходимо отметить наличие парадокса в современной практике трансплантации почек – отсутствие существенного улучшения отдаленных результатов пересадки почки за счет нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и развития ХТН, несмотря на примерно двукратное повышение 1–2-летней выживаемости трансплантатов. Снижение периода полужизни трансплантата за счет токсичности иммуносупрессантов становится особенно актуальным в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов [6, 7].

С улучшением результатов трансплантации показания к этому методу расширяются, число потенциальных реципиентов неуклонно растет. Острый дефицит донорских органов, особенно в трансплантации почек, привел к тому, что произошло расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования тактики изъятия почек от доноров с расширенными критериями – *expanded criteria donors* [26], асистолических доноров [29] и доноров пожилого возраста [14, 15, 29]. Почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: происходит снижение кортикальной почечной массы, снижение репаративных возможностей, сопутствующее гипертензивное повреждение, что, в конечном итоге, приводит к снижению почечной функции трансплантата. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дефектной почечной функции на 70% [27].

Одним из основных вопросов при использовании таких трансплантатов является выбор оптимального реципиента, т. е. такого, пересадка которому почки от донора с расширенными критериями принесла бы оптимальный результат. Пересадка от субоптимальных доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [11, 13], чьи «жизненные ожидания» ограничены [17]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований [17, 35, 39] стало формирование в США в 2002 г. [31] специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями [37], куда входит до 47% всех реципиентов [18].

Во всех странах мира и в России отмечается неуклонный рост числа больных, получающих заместительную диализную терапию. Среди диализной популяции значительно возросла доля пожилых пациентов. Наблюдается «геронтологизация» диализных пациентов (старше 60–65 лет). По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов от 65 лет и старше составила 10%. Число больных, чей возраст находится в пределах 55–64 лет, – 19,1% [1]. В муниципальных гемодиализных центрах Санкт-Петербурга среди 1009 человек треть пациентов оказалась в возрасте от 60 до 80 лет [5].

Становится актуальным вопрос о выработке правильной тактики применения современных схем иммуносупрессии в связи с возрастанием доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями [9]. Необходимо соблюдение баланса между повышенной иммуногенностью трансплантата, полученного от пожилого донора, что требует более интенсивной иммуносупрессии, и пожилым реципиентом, остро реагирующим на токсичность ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует снижения иммуносупрессии [12, 24]. Иммуносупрессивная терапия у пожилых реципиентов сопряжена с риском развития неадекватного иммунного ответа и повышением риска ИКН-индуцированных токсических осложнений, инфекций, кардиоваскулярных и онкологических заболеваний [12, 27]. Повышение чувствительности к иммуносупрессивным препаратам ассоциируется у пожилых не только с явлениями иммуностарения, но и с нарушением элиминации лекарственных средств [12]. Пожилые люди сами по себе более подвержены побочным реакциям на лекарственные средства, а с другой стороны, пересаженная от пожилого донора почка более чувствительна к токсическому воздействию ингибиторов кальциневрина [19, 20].

Общепринятые протоколы иммуносупрессии не применимы в случае пересадки почки пожилым реципиентам из-за высокого риска осложнений, свя-

занных со стероидами [32]. Поэтому пациентам старшей возрастной группы показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, снижение эффекта нефротоксичности ИКН.

Трансплантационными нефрологами предпринимаются попытки применения иммуносупрессивных схем с включением m-TOR ингибиторов для данной группы реципиентов. Это позволяет снизить уровень циклоспорина в крови, снижая, таким образом, нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [4, 21, 22, 28, 33]. Более того, ингибиторы пролиферативного сигнала могут оказывать антионкогенное действие, обладают антицитомегаловирусной активностью, обеспечивают защиту эндотелия [23]. Несмотря на накопленный клинический опыт, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации циклоспорина (ЦсА) и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Кроме того, на сегодняшний день опыт применения комбинации ЦсА и эверолимуса в отечественной практике крайне ограничен.

Изучение особенностей раннего и позднего послеоперационного периода у реципиентов трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, и разработка показаний к оптимизации режимов иммуносупрессии с целью предотвращения развития ХТН представляют научный и практический интерес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные у 37 реципиентов, получивших трансплантаты от 20 доноров с расширенными критериями.

Для определения оптимального выбора реципиента и иммуносупрессивной терапии в практику работы нами был внедрен обязательный протокол выполнения и экстренной оценки «нулевой» биопсии трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями (субоптимальных доноров). Материалом исследования послужили пункционные биоптаты от 20 субоптимальных доноров (40 трансплантатов) и 3 почечных трансплантата, не использованных по причине отказа от их пересадки.

Zero-biopsy, или нулевая биопсия, выполнена у всех 20 субоптимальных доноров. Пункции осуществляли иглами диаметром 16 G мм фирмы GALLINI при помощи полуавтоматического пружинного аппарата для биопсий (TR-ABS® фирмы GALLINI, Италия). Все исследования нулевых биопсий выполнены в экстренном порядке патоморфологом Центра органного донорства, а их оценка – трансплантационным нефрологом, с учетом клинических данных о доноре и реципиенте. При оцен-

ке изменений обращали внимание прежде всего на наличие дегенеративных изменений в соединительной ткани, в сосудах (степень сужения и закрытия просвета артерий) и в почечных клубочках.

Исходя из данных литературы и собственного опыта, нами была разработана балльная система оценки дегенеративных изменений в почках для алгоритма принятия решений при выборе реципиента или отказе от выполнения трансплантации. Оценивались не ишемические повреждения, а предсуществующие прижизненные изменения почек донора, с точки зрения сохранности потенциала восстановления и перспектив их функционирования у реципиента.

Приведем механизм оценки.

- Изменения в сосудах оценивались по трехбалльной системе, в зависимости от соотношения толщины стенки сосуда и его просвета, 3 балла присваивалось, если толщина стенки равнялась или превышала ширину просвета, или просвет был сужен на 30% и более.
- Изменения в клубочках оценивались в 3 балла, если более 30% клубочков были склерозированы.
- Изменения соединительной ткани оценивались в 3 балла, если более 30% почечной ткани было замещено фиброзом.

При сумме баллов более 6 от пересадки трансплантата отказывались.

Оценка патоморфологических изменений по результатам нулевой биопсии почек субоптимального донора служила не столько методом выбора вида операции (одинарная, двойная пересадка), сколько позволяла определить оптимального (по возрасту) реципиента и планируемый для него вид иммуносупрессивной терапии (редукция циклоспорина, конверсия на ингибиторы пролиферативного сигнала).

В ходе исследования был сформирован особый лист ожидания из потенциальных реципиентов гемодиализных центров Санкт-Петербурга в возрасте старше 60 лет. В этот же лист вошли пациенты с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа. Целесообразность такого подхода объясняется тем, что, несмотря на увеличивающуюся продолжительность жизни пожилых пациентов, получивших почечный трансплантат (по сравнению с пребыванием на диализе), их жизненные перспективы более ограничены, чем у реципиентов молодого возраста, поэтому оправдана пересадка им такого трансплантата, в отношении которого есть основания предполагать ограниченный срок его службы. Однако такая тактика позволяет несколько ослаблять проблему донорского дефицита.

Селекция пар «донор–реципиент» осуществлялась по результатам прямой перекрестной пробы

и тканевого типирования по системе HLA (A, B и DR). Колебания совместимости по HLA составляли от 0 до 5 антигенов, в среднем $2,45 \pm 0,23$.

Реципиенты (n = 37), получившие почечный трансплантат от одних и тех же доноров с расширенными критериями, оперировались в разных учреждениях: в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и в городской больнице № 31. Стоит особо отметить, что от использования 3 контралатеральных трансплантатов, полученных от одного и того же донора, хирурги другого стационара (городская больница № 31), в котором выполнялись пересадки пациентам группы сравнения, отказались на основании донорских характеристик, в то время как пересадки в НИИ скорой помощи соответствующих парных трансплантатов исследуемой группе были выполнены.

Все пациенты изначально получали стандартную иммуносупрессию: ИКН + ММФ + стероиды в стандартных дозах. В исследуемой группе дозировки циклоспорина были значимо меньше (табл. 1).

Начиная с 90-го дня после трансплантации почки, реципиенты получали разные схемы иммуносупрессии, соответственно этому были сформированы группа сравнения, включившая 17 реципиентов, получавших стандартную иммуносупрессивную терапию, и исследуемая группа – 20 реципиентов, с ранним (на 90-й день после операции) назначением ингибитора пролиферативного сигнала (в нашем исследовании – эверолимус) в дозе 1,5 мг/сут.

В группе сравнения средний возраст пациентов был $46,4 \pm 8,13$ года, в то время как в исследуемой группе средний возраст реципиентов составил $58,3 \pm 8,77$ года, $p = 0,001$ (табл. 1). Пациенты исследуемой группы были старше и дольше находились на заместительной почечной терапии, что иллюстрирует практику формирования особого листа ожидания для пациентов старшей возрастной группы и попыток оптимального подбора реципиентов трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями.

В соответствии с целью исследования была разработана и предложена для внедрения в клиническую практику схема иммуносупрессии в исследуемой группе:

- на 90-й день конверсия с ММФ на эверолимус;
- начальная доза эверолимуса – 1,5 мг/сут, целевая концентрация – 3–6 нг/мл;
- целевая концентрация циклоспорина: C_0 – 30–50 нг/мл (снижение дозы Неорала одномоментно на 50%, в последующем – в соответствии с целевой концентрацией);
- определение концентрации проводилось по следующему алгоритму: в первый месяц – 2 раза в неделю, во 2-й мес. – 1 раз в 2 нед., далее – 1 раз в месяц;

Таблица 1

Сравнительная характеристика результатов, полученных при назначении разных схем иммуносупрессии реципиентам трансплантатов, полученных от одного субоптимального донора

| Характеристики | Контрольная группа, n = 17 | Опытная группа, n = 20 | p |
|--|----------------------------|------------------------|--------|
| Возраст, лет | $46,41 \pm 8,13$ | $58,3 \pm 8,77$ | 0,0006 |
| Суточная доза ИКН (начальная), мл | $5,28 \pm 0,77$ | $4,21 \pm 0,71$ | 0,001 |
| Доза ИКН (до 90-го дня), мл | $2,38 \pm 0,43$ | $2,0 \pm 0,25$ | 0,0029 |
| Доза ИКН (конверсия), мл | $2,38 \pm 0,43$ | $1,02 \pm 0,13$ | 0,0001 |
| Доза ИКН (через 12 мес.), мл | $2,01 \pm 0,38$ | $0,82 \pm 0,14$ | 0,0001 |
| Концентрация Неорала (12 мес. после конверсии), нг/мл | $134,0 \pm 10,9$ | $36,4 \pm 4,5$ | 0,0001 |
| Доза метипреда (после назначения сертикана) | $8,0 \pm 0,2$ | $2,6 \pm 0,94$ | 0,0001 |
| Концентрация сертикана (12 мес. после назначения), нг/мл | | $3,94 \pm 0,27$ | |
| Креатинин (12 мес. после конверсии), мкмоль/л | $215,3 \pm 53,38$ | $149,8 \pm 53,9$ | 0,022 |
| Клубочковая фильтрация (12 мес.), мл/мин | $43,55 \pm 4,96$ | $51,73 \pm 5,62$ | 0,002 |
| Протеинурия (12 мес. после конверсии), г/л | $0,44 \pm 0,47$ | $0,53 \pm 0,35$ | 0,52 |
| Срок первичной госпитализации, дни | $49,41 \pm 17,59$ | $34,15 \pm 9,08$ | 0,019 |

- проводилась программа минимизации дозы стероидов у пациентов исследуемой группы (с 8 мг до 4–2 мг/сут).

Клинико-лабораторный мониторинг состояния пациента и функционального состояния трансплантата в течение первых 3–5 нед. после операции осуществлялся в условиях стационара, в последующем, как правило, амбулаторно.

При амбулаторном наблюдении периодичность обследования составляла: в течение первого триместра – не реже 1 раза в 2 нед., во втором триместре – 1 раз в 30 дней, во втором полугодии – 1 раз в 1–2 мес. Клинико-лабораторный мониторинг включал в себя динамическую оценку состояния пациента и функции трансплантата на основе клинических наблюдений, лабораторных данных, а также оценку адекватности иммуносупрессии. В ближайшем

послеоперационном периоде проводили систематическое определение следующих показателей: общий анализ крови, биохимические показатели крови (мочевина плазмы крови, креатинин плазмы крови, электролиты плазмы крови, билирубин сыворотки крови, АЛТ, АСТ сыворотки крови), определение концентрации циклоспорина и эверолимуса в цельной крови, общий анализ мочи, посевы мочи, исследование на вирус ЦМВ (ДНК ЦМВ-метод полимеразной цепной реакции; IgM, IgG), УЗИ трансплантата.

Особое внимание в диагностике состояний почечного трансплантата уделялось методу пункционной биопсии (ПБ). Биопсия выполнялась в соответствии с протоколом исследования – на 7-е сут, через 3 мес. и через год после трансплантации. По показаниям биопсия выполнялась внепланово. Данные ПБ в основном определяли тактику и коррекцию иммуносупрессии. Целью выполнения биопсии являлись попытки мониторировать развитие

признаков хронической трансплантационной нефропатии. Результаты пункционной биопсии позволяли определить причину ранней дисфункции почечного трансплантата, выявлять наличие иммунологического конфликта и определить нефротоксичность циклоспорина.

Общая схема дизайна исследования приведена на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные данные о полученных результатах и их сравнении приведены в табл. 1. Применение разработанных схем позволило осуществить снижение начальной дозы в исследуемой группе. Так, стартовая доза циклоспорина в группе сравнения составила – $5,2 \pm 0,77$ мг/сут, а в исследуемой группе – в среднем $4,21 \pm 0,71$ мг/сут ($p = 0,001$). Разница в начальной дозировке определялась опытом трансплантационных центров. В нашем цен-

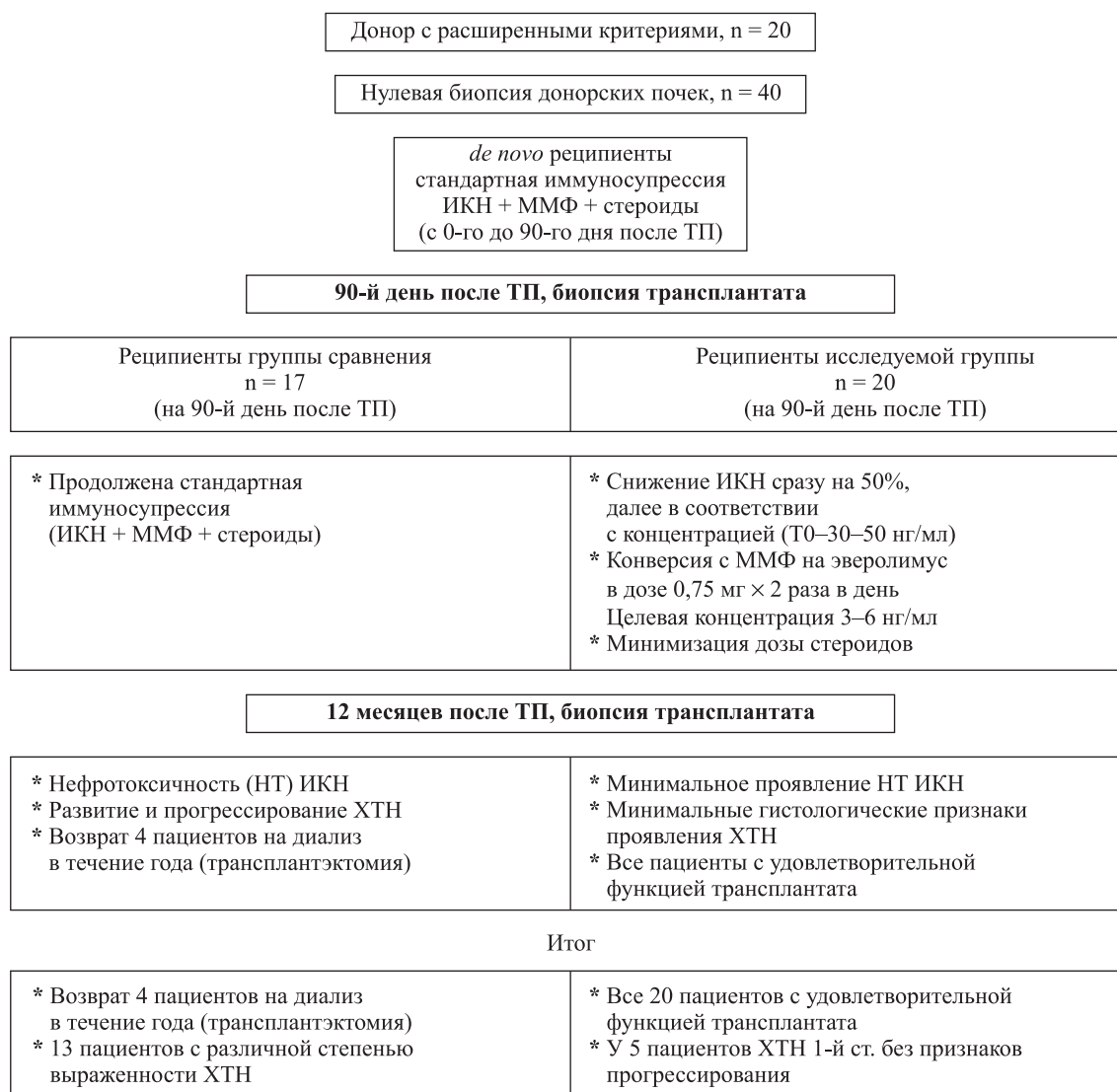


Рис. 1. Общая схема дизайна и первичных результатов исследования

тре было принято назначать более низкие стартовые дозы «Сандиммуна Неорала», если изначально известно, что трансплантат был получен от субоптимального донора.

На 90-й день после ТП дозировка циклоспорина в группе сравнения составила $5,2 \pm 0,77$ мг/сут, а в исследуемой – $4,21 \pm 0,71$ мг/сут ($p = 0,001$). К 90-му дню дозировка циклоспорина в группе сравнения составляла $2,38 \pm 0,43$ мг/сут, в исследуемой $2,0 \pm 0,25$ мг/сут ($p = 0,0029$). На 90-е сутки в в группе сравнения доза циклоспорина была снижена в 2 раза и составила $1,02 \pm 0,13$ мг/сут. Одновременно отменялся препарат ММФ и назначался ингибитор пролиферативного сигнала (в исследовании – эверолимус) в дозе $1,5$ мг/сут. Начиналось постепенное снижение дозировки стероидов. Через 12 мес. после ТП всем реципиентам из групп выполнена пункционная биопсия. Концентрация циклоспорина (T_0) в группе сравнения через 12 мес. в среднем составила $134,0 \pm 10,9$ нг/мл, в исследуемой – в 3 раза ниже ($T_0 = 36,4 \pm 4,5$ нг/мл, ($p = 0,0001$)).

Концентрация эверолимуса в группе сравнения составляла через 12 мес. $3,94 \pm 0,27$ нг/мл. Доза стероидов (метипред) в исследуемой группе через год после ТП была снижена в 3 раза и составила $2,6 \pm 0,94$ мг/сут, в то время как в группе сравнения доза их была значительно выше – $8,0 \pm 0,2$ мг/сут, ($p = 0,0001$).

Показатель креатинина сыворотки крови через 12 мес. после ТП в группе сравнения составил $215,3 \pm 53,38$ мкмоль/л, в исследуемой группе достоверно значительно ниже – $149 \pm 53,9$ мкмоль/л; $p = 0,022$. Показатели клубочковой фильтрации в группе сравнения через год после пересадки составили $43,55 \pm 4,96$ мл/мин, а во 2-й – $51,73 \pm 5,62$ ($p = 0,002$).

Следует особо отметить, что в группе сравнения на фоне применения обычной иммуносупрессии произошла стойкая утрата функции 4 трансплантатов в силу развития хронической трансплантационной нефропатии, подтвержденной данными контрольных биопсий, повлекшая возврат пациентов на диализ. В то же время у реципиентов из исследуемой группы функция контралатеральных трансплантатов от тех же самых доноров была сохранена.

При изучении и сравнении результатов пункционных биопсий, выполненных в сравниваемых группах через год после трансплантации почки, было выявлено, что в группе сравнения в 2,5 раза чаще выявлялись морфологические признаки прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), такие как интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия и гломерулосклероз. Частой находкой в биоптатах почек реципиентов из группы сравнения были морфологические при-

знаки нефротоксичности. Эти данные соответствовали различиям в показателях креатинина и годичной выживаемости трансплантатов в сравниваемых группах.

Таким образом, при сравнении основных показателей, характеризующих функцию трансплантатов, было выявлено значительное преимущество назначения разработанных схем иммуносупрессии с включением эверолимуса при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционная роль трансплантационного нефролога в отечественной практике, как правило, довольно пассивна и сводится к попыткам улучшить результаты пересадок, выполненных хирургами, на таких этапах послеоперационного периода, когда развившаяся хроническая дисфункция трансплантата не оставляет свободы фармакологического маневра. В ходе исследования изменилось наше представление о роли трансплантационного нефролога за счет расширения круга его профессиональных обязанностей – актуальным является его участие в программе трансплантации на донорском этапе.

Введение в практику работы нефролога отделения трансплантации алгоритма морфологической оценки качества трансплантата до выполнения пересадки позволяет осуществить: а) выбор оптимального реципиента почки; б) снижение начальных доз ингибиторов кальциневрина; в) подбор индивидуальной эффективной схемы иммуносупрессии при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

Только в этом случае, с учетом данных морфологии и клинических характеристик трансплантата, оправдан выбор и раннее применение новых режимов иммуносупрессии.

Применение эверолимуса является показанным и оправданным при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Так, в исследуемой группе это позволило более чем в 2 раза снизить дозировку ИКН без выраженного риска криза отторжения трансплантата. При этом частота и выраженность развития хронической дисфункции трансплантатов были существенно ниже в исследуемой группе.

Таким образом, применение эверолимуса после трансплантации почки обладает высоким потенциалом иммуносупрессии при раннем назначении. Эверолимус является препаратом оптимального выбора для иммуносупрессии у реципиентов старшей возрастной группы, обеспечивающим снижение темпов развития хронической нефропатии.

Возможно, применение схемы супрессии с ранним назначением эверолимуса и минимизацией ингибиторов кальциневрина позволит в некоторой степени решать задачу предупреждения развития ХТН в отдаленном периоде после трансплантации и тем самым увеличить период выживаемости почечного трансплантата.

Ограниченное число наблюдений не позволяет смело прогнозировать отдаленные результаты, но первый опыт применения Эверолимуса у реципиентов субоптимальных трансплантатов для предотвращения развития стойкой дисфункции обнадеживает и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2005 г. // Нефрология и диализ. 2007. Т. 1. С. 6–85.
2. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
3. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.: Триада, 2009. 360 с.
4. Прокопенко Е.И. Применение эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 2. С. 74–82.
5. Багненко С.Ф. и др. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 11–22.
6. Столяревич Е.С. Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2010.
7. Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к лечению и профилактике / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 114–122.
8. Томилина Н.А. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата / Н.А. Томилина, И.Г. Ким // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 260–273.
9. Мойсюк Я.Г. и др. Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 4. С. 103–110.
10. Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки / Н.А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. № 1. Приложение 1. С. 70–75.
11. Arns W., Citterio F., Campistol J.M. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 336–341.
12. Bradley B.A. Rejection and recipient age. *Transpl Immunol*. 2002. Vol. 10. P. 125–130.
13. Carter J.T., Chan S., Roberts J.P. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center // *American J. of Transplantation*. 2005. Vol. 5. P. 2745–2753.
14. Cecka J.M. The OPTN\UNOS renal transplant registry // Cecka J.M., Terasaki P.I. (eds.) *Clinical Transplant 2003*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 2003.
15. Cohen B., Smits J.M., Haase B. et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005. Vol. 20. P. 34–38.
16. Cornella C., Brustia M., Lazzarich E. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // *Transplantation Proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.
17. Danovitch G.M., Gaston R.S. et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation // *Am J Transplant*. 2003. Vol. 3. № 7. P. 775–785.
18. Delmonico F.L., Wynn J.J. Managing the enlarging waiting list // *Am. J. Transplant*. 2002. Vol. 2. P. 889–890.
19. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings*. 2004. Vol. 36. P. 220s–223s.
20. Feutren G., Mihatsch M.J. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of cyclosporine in Autoimmune Diseases*. N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. P. 1654.
21. Li Y.T., Danguilan R.A., Cabanayan-Casasola C.B. et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients: philippine experience // *Transplantation Proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 2211–2213.
22. Luke P.P.W., Nguan C.Y., Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation // *Clin Transplant*. 2008. Vol. 10. P. 1–7.
23. Majeovski M., Korecka M., Kossev P. et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of the 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.* 2000. Vol. 97. P. 4285–4291.
24. Martins P.N.A., Pratschke J., Pascher A. et al. Age and immune response in organ transplantation // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 127–132.
25. Matas A.J., Lawson W., McHugh L. et al. Employment patterns after successful kidney transplantation // *Transplantation*. 1996. Vol. 61. P. 729–733.
26. Meier-Kriesche H., Schold J.D., Gaston R.S. et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource // *American J. Of Transplantation*. 2005. Vol. 5. P. 1725–1730.
27. Meier-Kriesche H.U., Ojo A., Hanson J. et al. Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. *Kidney Int*. 2001. Vol. 59. P. 1539.
28. Moro J., Almenar L., Martinez-Dolz L. mTOR inhibitors: Do they help preserve renal function? // *Transplantation Proceedings*. 2007. Vol. 39. P. 2135–2137.
29. Nicholson M.J. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges // *Transplantation Reviews*. 2000. Vol. 14. № 1. P. 1–17.
30. Ojo A.O. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait

- listed transplant candidates / A.O. Ojo, J.A. Hanson, U. Meier-Krieshe // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. № 12. P. 589–597.
31. *OPTN Policy 5.3, 2003* <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
32. *Ost L., Groth C.G., Lindholm B. et al.* Cadaveric renal transplantation in patients of 60 years and above. *Transplantation.* 1980. Vol. 30. P. 339.
33. *Pascual J., Ioannis N.B., Campistol J.M. et al.* Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions // *Transplantation Reviews.* 2006. Vol. 20. P. 1–12.
34. *Ponticelli C.* Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? *Transplant International.* 2008. Vol. 21. P. 2–10.
35. *Port F.* Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transpl.* 2003. Vol. 3. № 14. P. 114–125.
36. *Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B. et al.* The Banff-97 working classification of renal allograft pathology // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. P. 713–723.
37. *Sung R.S., Guidinger M.K., Lake C.D.* Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. № 9. P. 1257–1261.
38. *Wavamunno M.D., Chapman J.R.* Individualization of immunosuppression: concepts and rationale. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 604–608.
39. *Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1725–1729.

СОЧЕТАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРВАЯ ОПЕРАЦИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ

Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н., Арзуманов С.В., Погребниченко И.В., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Муратова Н.Ш., Гамгия Н.В., Хизроев Х.М., Фокин С.В., Пчельников В.В.

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

Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы является рациональной лечебной тактикой и в перспективе может стать стандартом лечения у пациентов с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, так как известно, что сахарный диабет 1-го типа ухудшает отдаленные результаты изолированной трансплантации печени и является дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений. Тем не менее, несмотря на постепенное расширение показаний к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы и успехи, достигнутые в области трансплантологии, данная операция остается редким явлением в мировой практике. В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова в мае 2010 г. впервые в России была выполнена операция сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы от трупного донора 17-летнему реципиенту с основным заболеванием – цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита – и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа.

В данной статье рассмотрены показания к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, различные методики операции и особенности посттрансплантационной терапии, а также описан клинический случай первой в отечественной практике сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы.

Ключевые слова: трансплантация печени, поджелудочной железы.

COMBINED LIVER-PANCREAS TRANSPLANTATION: THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Poptsov V.N., Arzumanov S.V., Pogrebniuchenko I.V., Ammosov A.A., Lurie Y.E., Muratova N.S., Gamgiya N.V., Hizroev H.M., Fokin S.V., Pchelnykov V.V.

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

Combined liver-pancreas transplantation is considered to be a reasonable treatment of patients with end-stage liver disease and concomitant insulin-dependent diabetes mellitus, so it may become a standard treatment of this category of patients. As known, diabetes mellitus negatively affects the long-term results of isolated liver transplantation and increases a risk of posttransplant complications. Notwithstanding the widening range of indications for simultaneous liver-pancreas transplantation and advances of transplantology, this operation continues to be a rare event in world medical practice. In May 2010 in Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs there was performed a first in Russia simultaneous liver-pancreas transplantation to 17-years old recipient, suffering with liver cirrhosis (as a result of autoimmune hepatitis) and concomitant insulin-dependent diabetes mellitus.

In this article we give an overview of indications for simultaneous liver-pancreas transplantation, different operative techniques, immunological aspects and immunosuppression regimes, as well as we describe the first in Russian experience of such transplantation.

Key words: liver transplantation, pancreas transplantation.

Статья поступила в редакцию 12.10.10 г.

Контакты: Лурье Ю.Э., врач-эндокринолог отделения абдоминальной хирургии и трансплантологии.

Тел. +7-903-584-72-48, e-mail: yulialurie@yahoo.com

Нарушение углеводного обмена часто встречается у потенциальных кандидатов на трансплантацию печени [1, 2], но обычно является обратимым, что позволяет наблюдать его нормализацию после трансплантации печени, с поправкой на диабетогенное действие иммуносупрессивных препаратов [1, 3–6]. В то же время при сочетании заболеваний печени с сахарным диабетом 1-го типа трансплантация печени не приводит к нормализации углеводного обмена, так как сохраняется абсолютная недостаточность инсулина. Более того, сахарный диабет 1-го типа ухудшает отдаленные результаты трансплантации печени [5], является дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений [7, 8]. Сравнительное исследование, включавшее 1629 диабетиков, которым была выполнена трансплантация печени в связи с основным заболеванием печени, и 17 974 реципиентов печени, не страдающих сахарным диабетом, продемонстрировало, что 5-летнее выживание пациентов после трансплантации печени на 40% ниже в группе с сахарным диабетом [8]. Течение самого диабета, как правило, приобретает более тяжелый характер в посттрансплантационном периоде: на фоне иммуносупрессивной терапии (ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды) контроль гликемии становится более сложным [5], отмечается более быстрое прогрессирование хронических диабетических осложнений [3, 4], особенно диабетической нефропатии, учитывая присоединение нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина [3–5]. В то же время существуют данные, доказывающие обратное развитие нефропатии (начальных стадий) после трансплантации поджелудочной железы [25]. Более того, описаны случаи развития неалкогольного стеатогепатита (жирового гепатоза) в трансплантате печени у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [21–24]. Учитывая вышеуказанные факторы, одномоментная пересадка печени и поджелудочной железы при сочетании заболеваний печени и сахарного диабета 1-го типа выглядит рациональной лечебной тактикой. Тем не менее случаев подобной комбинированной трансплантации описано немного.

Исторически сложилось, что первым показанием к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы служили злокачественные опухоли верхнего этажа брюшной полости, которые не могли быть удалены иным способом, кроме как с помощью экзентерации целого органоконструкса (печень, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, селезенка, часть желудка), что требовало выполнения трансплантации печени и панкреатодуоденального комплекса, а иногда и части тонкого кишечника, единым блоком «en bloc». Первый случай успешной сочетанной трансплантации пече-

ни и поджелудочной железы у пациента с онкозаболеванием описан в 1989 г. Thomas E. Starzl. Выживание данной категории пациентов было низким в основном из-за рецидива опухоли, за исключением нейроэндокринных новообразований [9, 10, 16], а также из-за технических сложностей и большого объема оперативного вмешательства, что приводило к значительному увеличению частоты летальных ранних послеоперационных осложнений (кровотечения, инфекции). Поэтому данная хирургическая методика не приобрела широкого распространения в практике лечения онкологических пациентов. Интересным представляется описание случая сочетания гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза со случайно обнаруженным внутрисекторным папиллярным образованием поджелудочной железы, которое, несмотря на доброкачественный характер, с учетом последующей иммуносупрессии и вероятности малигнизации было расценено как показание к более агрессивному лечению, а именно панкреатэктомии с последующей трансплантацией ПЖ одновременно с трансплантацией печени [41].

В то же время прогноз после сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы у пациентов с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа более благоприятный. Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы у данной категории больных представляется более разумной и в перспективе может стать стандартом лечения.

В научных публикациях в качестве показаний к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы можно встретить сочетания сахарного диабета 1-го типа со следующими заболеваниями печени: первичный склерозирующий холангит [17–20], острый токсический гепатит с развитием фульминантной печеночной недостаточности, цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В с гепатоцеллюлярной карциномой [40], кистозный фиброз с синдромом портальной гипертензии [15, 39].

Тем не менее, несмотря на постепенное расширение показаний к сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, данная операция остается редким явлением в мировой практике. Согласно базе данных UNOS (United Network for Organ Sharing), во всех трансплантационных центрах США за более чем 20-летний период (с 1998 г. по настоящее время) выполнено всего 80 сочетанных трансплантаций печени и поджелудочной железы: 12 – детям и 68 – взрослым.

Также описано два случая трансплантации поджелудочной железы после трансплантации печени (pancreas-after-liver transplantation) пациентам, у которых сахарный диабет был в дотрансплантационном периоде, но течение его ухудшилось после опе-

рации [43], и описан случай одномоментной комбинированной трансплантации печени, панкреатодуоденального комплекса и почки пациенту с циррозом печени, инсулинозависимым панкреатогенным диабетом и терминальной хронической почечной недостаточностью [44].

По мере накопления мирового опыта мультиорганных трансплантаций различные методики выполнения сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы стали внедряться в практику с целью улучшения ранних и отдаленных результатов выживания пациентов и трансплантатов. Принципиально из них различаются две. Первая подразумевает стандартную ортотопическую трансплантацию печени с последующей гетеротопической трансплантацией поджелудочной железы в правую подвздошную область, с формированием анастомозов с подвздошными сосудами реципиента [11]. Дренажное экзокринного секрета поджелудочной железы может осуществляться в подвздошную кишку или в мочевого пузырь, с дополнительным преимуществом возможности диагностики отторжения трансплантата поджелудочной железы по уровню амилазурии [26]. Главным преимуществом «раздельной» трансплантации печени и поджелудочной железы считается то, что в данном случае трансплантат печени защищен от возможных осложнений со стороны трансплантата поджелудочной железы (панкреатит, тромбоз, инфекция).

Вторая методика, изначально предложенная Т.Е. Starzl, представляет собой ортотопическую трансплантацию печени и панкреатодуоденального комплекса «en bloc», забранных с сохранением общего участка артериальных сосудов, включающих чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию (рис. 1) [9, 11]. После гепатэктомии выполняется трансплантация гепато-панкреато-дуоденального комплекса, печень помещается в ортотопическую позицию. Формируются верхние и нижние кавакавальные анастомозы, затем анастомоз между портальной веней трансплантата и портальной веней реципиента конец-в-бок. Донорская площадка аорты, включающая в себя чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию, анастомозируется конец-в-конец с донорской аортой, которая предварительно имплантируется в инфраренальную аорту реципиента. Последним этапом выполняется передиободочный дуоденоюноанастомоз по типу бок-в-бок для осуществления желчеотведения и дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы. Преимуществом такой хирургической техники, по мнению некоторых авторов, является быстрота и легкость ее выполнения, так как она включает в себя меньшее количество сосудистых анастомозов и только один дуоденоюноанастомоз, без необходимости билиарной реконструкции [42].

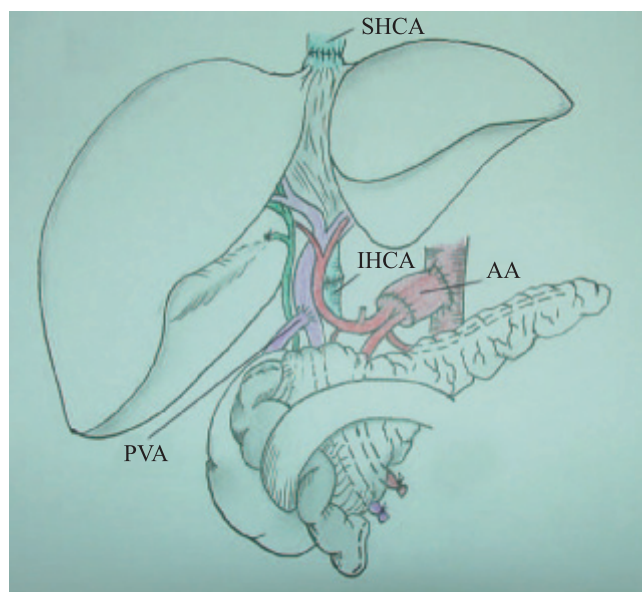


Рис. 1. Методика ортотопической трансплантации печени и панкреатодуоденального комплекса «en bloc»

Иммунологические аспекты сочетанной трансплантации печени и поджелудочной включают в себя следующее.

1. Трансплантат поджелудочной железы более иммуногенен, чем трансплантат печени [29].
2. Иммунопротективный эффект трансплантата печени в отношении пересаженной поджелудочной железы снижает риск ее отторжения [30–36].
3. Любая мультиорганная трансплантация сопровождается переносом большого количества иммунокомпетентных лимфоидных клеток, что увеличивает риск развития болезни «трансплантат против хозяина» [37, 38].

Что касается иммуносупрессивной терапии после сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы, то в научной литературе описано использование как стандартных 4-компонентных схем – индукция, ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, кортикостероиды [44], – так и модифицированных: без кортикостероидов [12, 43] или с низкими дозами кортикостероидов и их быстрой отменой [39].

Описание клинического случая

В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова в мае 2010 г. впервые в отечественной практике была выполнена операция сочетанной трансплантации печени и поджелудочной от трупного донора 17-летнему реципиенту с основным заболеванием – цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита – и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, выявленным через 2 года после установления диагноза цирроз печени, отличавшегося крайне лабильным течением с резкими колебаниями гликемии в течение суток, частыми гипогликемиями и ранними начальными проявлениями хронических ди-

абетических осложнений. В частности, к моменту операции отмечалась диабетическая нефропатия 3-й ст. Невозможность достижения стойкой компенсации углеводного обмена, обусловленная нарушением метаболической функции печени на фоне цирроза, стала дополнительным показанием к выполнению сочетанной трансплантации печени и поджелудочной железы.

Выбранная методика операции включала следующие этапы: гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация печени, гетеротопическая трансплантация панкреатодуоденального комплекса в правую подвздошную область интраперитонеально с формированием сосудистых анастомозов с наружными подвздошными сосудами реципиента и наложением дуоденоцистоанастомоза для обеспечения дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы в мочевой пузырь (рис. 2). Интраоперационно технических сложностей не отмечалось. Патологоанатомическое исследование макропрепарата собственной печени подтвердило диагноз цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита.

Течение раннего послеоперационного периода было гладким. Отмена экзогенного инсулина была выполнена интраоперационно, за 1 час до реперфу-

зии трансплантата поджелудочной железы. Функция обоих трансплантатов, как печени, так и поджелудочной железы, оценивалась как удовлетворительная. Нарушений углеводного обмена, требующих возобновления инсулинотерапии, не наблюдалось. Концентрация С-пептида и инсулина в крови 3,5–5,9 нг/мл и 17,5–32 ед/л соответственно, т. е. в раннем послеоперационном периоде наблюдалась умеренная гиперинсулиемия, характерная для трансплантации поджелудочной железы с системным венозным оттоком. При этом эпизодов гипергликемии не наблюдалось. Дополнительный контроль отторжения трансплантата поджелудочной железы осуществлялся с помощью измерения амилазурии. Начальная иммуносупрессия включала в себя индукцию базиликсимабом (интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки), такролимус с целевой концентрацией в крови 10–12 нг/мл, микофеноловую кислоту и низкие дозы кортикостероидов, с быстрым их снижением и полной отменой на 10-е послеоперационные сутки. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия была монокомпонентной – препаратом такролимуса. Микофеноловая кислота была отменена через месяц после операции в связи с гастроэнтерологическими расстройствами. Концентрация такролимуса поддерживалась в пределах 8–10 нг/мл. Тщательно контролируя концентрацию такролимуса в крови и не допуская ее низких или, наоборот, высоких значений, нам удалось избежать как иммунологических (острого отторжения) так и неиммунологических осложнений (инфекционных, метаболических), нефро- и панкреатотоксичности такролимуса. В целом осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Функция обоих трансплантатов хорошая. К моменту написания работы срок наблюдения составил 120 суток.

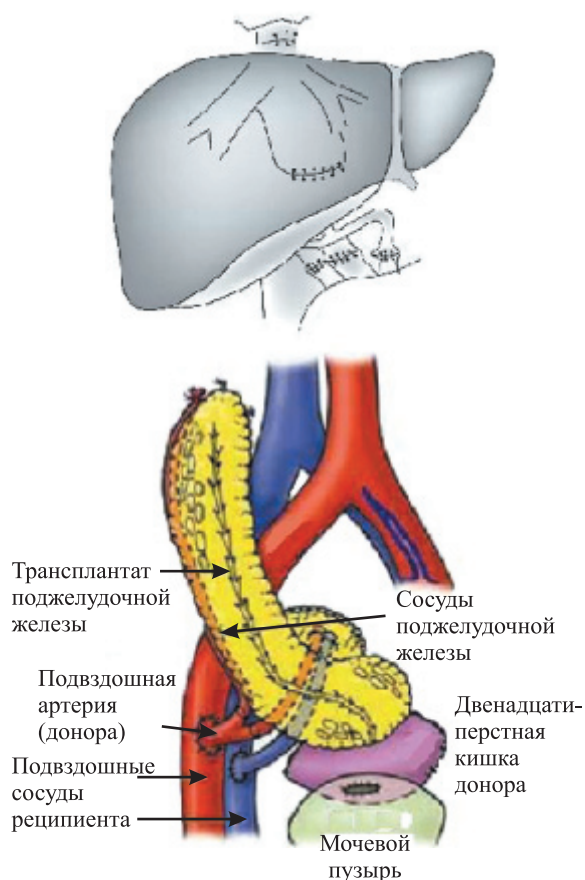


Рис. 2. Ортотопическая трансплантация печени и гетеротопическая трансплантация панкреатодуоденального комплекса с формированием дуоденоцистоанастомоза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы у больных с необратимыми заболеваниями печени и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа, тяжелого течения является оптимальной тактикой лечения. Выбранная нами методика операции позволила уменьшить риск фатальных хирургических осложнений. Описанный клинический случай продемонстрировал иммунопротективный эффект трансплантата печени в отношении трансплантата поджелудочной железы, что позволило вести пациента на монокомпонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии такролимусом. Низкие начальные дозы кортикостероидов, их быстрая отмена и монокомпонентная поддерживающая иммуносупрессия такролимусом с тщательным контролем его концентрации в кро-

ви в пределах 8–10 нг/мл позволили добиться быстрой и полной нормализации углеводного обмена. Снижение рисков хирургических и неиммунологических осложнений за счет выбранной тактики лечения в сочетании с иммунопротективным действием трансплантата печени позволило получить хорошие результаты на ранних сроках после трансплантации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shetty A., Wilson S., Kuo P. et al. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance // *Transplantation*. 2000. Vol. 69. P. 2451–2454.
2. Konrad T., Steinmüller T., Vicini P. et al. Regulation of glucose tolerance in patients after liver transplantation. Impact of cyclosporine versus tacrolimus therapy // *Transplantation*. 2000. Vol. 69. P. 2072–2078.
3. Miles A.M., Sumrani N., Horowitz R. et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 380–384.
4. Boudreaux J.P., McHugh L., Canafax D.M. et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients // *Transplantation*. 1987. Vol. 44. P. 376–381.
5. Haydon G., Neuberger J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus // *Liver Transpl.* 2001. Vol. 7. P. 234–237.
6. Trail K.C., McCashland T.M., Larsen J.L. et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation // *Liver Transpl. Surg.* 1996. Vol. 2. P. 276–283.
7. Shields P.L., Tang H., Neuberger J.M., Gunson B.K., McMaster P., Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation // *Transplantation*. 1999. Vol. 68. P. 530–535.
8. Yoo H.Y., Thuluvath P.J. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation // *Transplantation*. 2002. Vol. 74. P. 1007–1012.
9. Alessiani M., Tzakis A., Todo S., Demetris A.J., Fung J.J., Starzl T.E. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation // *J. Am. Coll Surg.* 1995. Vol. 180. P. 1–9.
10. Starzl T.E., Todo S., Tzakis A. et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies // *Ann Surg.* 1989. Vol. 210. P. 374–386.
11. Trotter J.F., Bak T.E., Wachs M.E., Everson G.T., Kam I. Combined liver-pancreas transplantation in a patient with primary sclerosing cholangitis and insulin-dependent diabetes mellitus // *Transplantation*. 2000. Vol. 70. P. 1469–1471.
12. Calne R.Y., Rolles K., White D.J. et al. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers // *Lancet*. 1979. Vol. 2. P. 1033–1036.
13. Mayes J.T., Boyle J.T., Schulak J.A. Simultaneous orthotopic liver and heterotopic pancreas transplantation // *Transplantation*. 1991. Vol. 52. P. 146–147.
14. Trail K.C., Stratta R.J., Larsen J.L. et al. Orthotopic hepatic transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Am. Coll Surg.* 1994. Vol. 178. P. 337–342.
15. Stern R.C., Mayes J.T., Weber F.L.Jr., Blades E.W., Schulak J.A. Restoration of exocrine pancreatic function following pancreas-liver-kidney transplantation in a cystic fibrosis patient // *Clin. Transplant.* 1994. Vol. 8. P. 1–4.
16. Abu-Elmagd K., Bond G., Reyes J., Fung J. Intestinal transplantation: A coming of age // *Adv. Surg.* 2002. Vol. 36. P. 65–101.
17. Thompson H.H., Pitt H.A., Tompkins R.K., Longmire W.P.Jr. Primary sclerosing cholangitis: A heterogeneous disease // *Ann Surg.* 1982. Vol. 196. P. 127–136.
18. Alberti-Flor J.J., Jeffers L., Schiff E.R. Primary sclerosing cholangitis occurring in a patient with systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1984. Vol. 79. P. 889–891.
19. Gluch J., Glaser J. Primär sklerosierende cholangitis, colitis ulcerosa und diabetes mellitus Typ 1 // *Z Gastroenterol.* 1999. Vol. 37. P. 735–738.
20. Kay M., Wyllie R., Michener W., Caulfield M., Steffen R. Associated ulcerative colitis, sclerosing cholangitis and insulin-dependent diabetes mellitus // *Cleve Clin. J. Med.* 1993. Vol. 60. P. 473–478.
21. James O., Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1634–1636.
22. Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going? // *Gut*. 2002. Vol. 50. P. 585–588.
23. Garcia R.F., Morales E., Garcia C.E., Saksena S., Hubscher S.G., Elias E. Recurrent and de novo-alcoholic steatohepatitis following orthotopic liver transplantation // *Arq. Gastroenterol.* 2001. Vol. 38. P. 247–253.
24. Molloy R.M., Komorowski R., Varma R.R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation // *Liver Transpl. Surg.* 1997. Vol. 3. P. 177–178.
25. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E., Goetz F.C., Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation // *N Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 115–117.
26. Sollinger H.W., Odorico J.S., Knechtle S.J., D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Pirsch J.D. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants // *Ann Surg.* 1998. Vol. 228. P. 284–296.
27. Gaber A.O., Shokouh-Amiri H., Hathaway D.K. et al. Pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage eliminates hyperinsulinemia and reduces post-operative complications // *Transplant. Proc.* 1993. Vol. 35. P. 1176–1178.
28. Calne R.Y., Brons J.G.M. Paratopic pancreas transplantation / Groth CG, ed. // *Pancreatic Transplantation*. Philadelphia: Saunders, 1988. P. 169.
29. Humar A., Khwaja K., Ramcharan T. et al. Chronic rejection: The next major challenge for pancreas transplant recipients // *Transplantation*. 2003. Vol. 76. P. 918–923.
30. Calne R.Y., Sells R.A., Pena J.R. et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts // *Nature*. 1969. Vol. 223. P. 472–476.

31. Johnston T.D., Ranjan D. Transplantation of the liver combined with other organs // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45. P. 1387–1390.
32. Benedetti E., Pirenne J., Troppmann C. et al. Combined liver and kidney transplantation // *Transpl. Int.* 1996. Vol. 9. P. 486–491.
33. Wang C., Sun J., Wang L., Li L., Horvat M., Sheil R. Combined liver and pancreas transplantation induces pancreas allograft tolerance // *Transplant Proc.* 1997. Vol. 29. P. 1145–1146.
34. Wang C., Sun J., Li L., Wang L., Dolan P., Sheil A.G. Conversion of pancreas allograft rejection to acceptance by liver transplantation // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 188–192.
35. Abu-Elmagd K., Reyes J., Bond G. et al. Clinical intestinal transplantation: A decade of experience at a single center // *Ann Surg.* 2001. Vol. 234. P. 404–416.
36. Abu-Elmagd K., Reyes J., Todo S. et al. Clinical intestinal transplantation: New perspectives and immunological considerations // *J. Am. Coll Surg.* 1998. Vol. 186. P. 512–525.
37. Pirenne J., Benedetti E., Dunn D.L. Graft-versus-host responses. Clinical and biological relevance after transplantation of solid lymphoid organs // *Transplant Rev.* 1996. Vol. 10. P. 46–68.
38. Pirenne J., Nakhleh R., Dunn D.L. Graft-versus-host disease after multiorgan transplantation in the rat // *J. Surg. Res.* 1991. Vol. 50. P. 622–628.
39. Fridell J.A., Vianna R., Kwo P.Y. et al. Simultaneous liver and pancreas transplantation in patients with cystic fibrosis // *Transplant Proc.* 2005 Oct. Vol. 37 (8). P. 3567–3569.
40. Xu J., Yu L.X., Deng W.F. et al. Simultaneous liver-pancreas-duodenum transplantation: one case report and review of the literature // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2006 Feb 1. Vol. 44 (3). P. 157–160.
41. Fridell J.A., Vianna R., Mangus R.S. et al. Addition of a total pancreatectomy and pancreas transplantation in a liver transplant recipient with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas // *Clin. Transplant.* 2008 Sep–Oct. Vol. 22 (5). P. 681–684.
42. Jacques Pirenne, Koen Deloosea, Willy Coosemans et al. Combined ‘En Bloc’ Liver and Pancreas Transplantation in Patients with Liver Disease and Type 1 Diabetes Mellitus // *Am. J. Transplantation.* 2004. Vol. 4. P. 1921–1927
43. Suárez F., Otero A., Quintela J. et al. Steroid-free immunosuppression for pancreas-after-liver transplantation // *Transplant Proc.* 2005 Nov. Vol. 37 (9). P. 3975–3976.
44. Wang H., Dou K.F., Yang X.J. A case report of simultaneous liver, pancreas-duodenum, and kidney transplantation in a patient with post-hepatic cirrhosis combined with uremia and insulin-dependent diabetes related to chronic pancreatitis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006 Sep 12. Vol. 86 (34). P. 2421–2424.

НЕОДНОЗНАЧНОСТИ ЛОКУСОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ HLA-ТИПИРОВАНИЯ ПО ТЕХНОЛОГИИ SSO И ПОПЫТКА ИХ РАЗРЕШЕНИЯ

Логинава М.А., Парамонов И.В., Трофимова Н.П.

ФГУ «ПОМЦЭКПКИФДП Росздравнадзора», Киров

Проведено HLA-типирование 705 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на территории Приволжского федерального округа, по локусам (HLA)-A, B, DRB1 и 155 из их числа по локусу HLA-C. 48 образцов не могут быть внесены в базу данных по причине выявления аллельных неоднозначностей по HLA-локусам I класса – HLA-A, HLA-B. Для раскрытия неоднозначностей использовали наборы реагентов AlleleSEQR HLA Sequencing, которые позволили раскрыть неоднозначности по локусу HLA-A в 44% случаев, по локусам HLA-B и HLA-C – в 40% случаев. Применение программного обеспечения HARP's Finder показало возможность раскрытия всех выявленных аллельных неоднозначностей (исключение неоднозначности типов – A*03/A*32 или A*74:13/A*32:04 и A*01/A*11 или A*36:04/A*11) при дополнении базовых наборов AlleleSEQR HLA Sequencing наборами реагентов AlleleSEQR HARP's.

Ключевые слова: HLA-типирование.

AMBIGUITY OF LOCI DURING HLA-TYPING ON SSO TECHNOLOGY AND ATTEMPT TO RESOLVE THEM

Loginova M.A., Paramonov I.V., Trofimova N.P.

Volga Federal District Medical Center of Expertise of Blood Products Quality and Investigation of Donor Plasma Fractionation

Sequence specific oligonucleotides typing was used to identify human leukocyte antigen (HLA)-A, B, DRB1 alleles from 705 recruited volunteers with Volga Federal District for unrelated hematopoietic stem cell registry and 155 of their number at locus HLA-C. 48 samples cannot be entered into the database because of ambiguities in the identification of allelic loci on HLA-class I – HLA-A, HLA-B. To resolution of ambiguity use reagents kits AlleleSEQR HLA Sequencing, which allowed to reveal the ambiguity of the locus HLA-A, 44% of cases, the loci HLA-B and HLA-C – 40% of cases. Application software HARP's Finder showed the possibility of resolution of all identified allelic ambiguities (with the exception of types of ambiguity – A*03/A*32 or A*74:13/A*32:04 and A*01/A*11 or A*36:04/A*11) with the addition of basic kits AlleleSEQR HLA Sequencing reagents kit AlleleSEQR HARP's.

Key words: HLA-typing.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы трансплантация кроветворных стволовых клеток как метод лечения успешно стала применяться при лечении тяжелых заболеваний системы крови, опухолевых, наследственных и других болезней.

Пересадка кроветворных стволовых клеток показана более чем при 60 заболеваниях лимфатической и кроветворной тканей и спасает 3000 боль-

ных в год. Однако только для 30% больных, нуждающихся в трансплантации кроветворных стволовых клеток, удается найти донора-родственника; в остальных случаях необходим поиск неродственного донора, совместимого с реципиентом по системе HLA (human leukocyte antigen) [4, 7].

Развитие неродственных трансплантаций стимулировало прогресс развития техники проведения HLA-типирования для поиска совместимого

Статья поступила в редакцию 09.08.10 г.

Контакты: Логинава Мария Александровна, канд. биол. наук, биолог лаборатории HLA-типирования.

Тел. (8332) 36-80-77, **e-mail:** Loginova-MA@rosplasma.ru

донора, поскольку известно, что степень несовместимости между донором и реципиентом влияет на успешное проведение трансплантации и снижение посттрансплантационных рисков [6, 8, 9].

В настоящее время HLA-типирование проводится двумя методами – серологическим и молекулярно-генетическим. Классический серологический метод HLA-типирования основан на микролимфоцитотоксическом тесте, а молекулярные методы используют проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5]. Все чаще различные лаборатории HLA-типирования делятся не слишком успешным опытом использования серологического метода типирования в своей практике [2, 3], и все большее развитие получают молекулярно-генетические методы.

Среди молекулярно-генетических методов различают технологии SSP (sequence specific primers), SBT (sequence-based typing) и SSO (sequence specific oligonucleotides) [1, 5].

Технология SSP позволяет производить типирование образцов как на низком, так и на высоком уровне разрешения, но основным недостатком этой технологии является ее низкая производительность. Эта технология хорошо применима в небольших лабораториях, где потребность в проведении HLA-типирования – примерно 3–5 образцов в день [1, 5].

Технология SSO отличается относительно низкой трудоемкостью и высокой производительностью, при этом позволяет также определять точечные мутации генов HLA, то есть практически обладает потенциалом технологии SBT. Именно эта технология наиболее востребована при формировании регистров доноров, так как для создания регистра доноров костного мозга в базе должны быть накоплены данные о типировании десятков тысяч доноров [1, 5].

Технология SBT, основанная на определении полной нуклеотидной последовательности (секвенировании) ДНК-мишени, обладает максимальной разрешающей способностью, но является самой дорогой из имеющихся на сегодняшний день и в связи с этим самой малораспространенной [1, 5]. В современной лаборатории данная технология применяется чаще всего в тех случаях, когда возникают сложности с интерпретацией результатов исследования при использовании других технологий.

Целью данной работы являлась оценка эффективности использования наборов реагентов Allele-SEQR HLA Sequencing (технология SBT) для раскрытия аллельных неоднозначностей, выявленных в генотипах потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток при типировании по технологии SSO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено HLA-типирование 705 человек, являющихся потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток, проживающих на территории Приволжского федерального округа.

Препараты ДНК для проведения HLA-типирования были получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт – ЭДТА) методом колоночной фильтрации с помощью станции QIAcube с использованием наборов реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) и станции BioRobot MDx с использованием наборов реагентов QIAamp DNA Blood BioRobot MDx Kit (QIAGEN). Концентрация препаратов ДНК, определенная на спектрофотометре UV-1800, составляла в среднем 15–30 нг/мкл при соотношении $A_{260}/A_{280} = 1,65/1,90$.

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 (до второго знака) было осуществлено по технологии гибридизации с олигонуклеотидными зондами, иммобилизованными на микросферах (SSO), с использованием наборов реагентов LABType SSO (One Lambda, США) с разрешением метода от среднего к высокому. Интенсивность флуоресценции фикоэритрина по каждому типу микросфер идентифицировали с использованием системы диагностической LumineX 200 (в модификации LABScan 200 с XY платформой), интегрированной в рабочую станцию для автоматизации постамплификационных этапов мультипараметрического флуоресцентного анализа LABXpress. Обработка данных, полученных на проточном флуориметре LumineX 200, производилась с помощью программного обеспечения HLA Fusion v.1.2.

Результаты случаев гомозиготности были подтверждены наборами реагентов AlleleSEQR HLA Sequencing (Abbott). Капиллярный электрофорез осуществляли на четырехкапиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США), полученные сиквенсы просматривали в программном обеспечении Sequencing Analysis v.5.2, анализировали в программном обеспечении Assign SBT v.3.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования проведено HLA-типирование по двум локусам I класса (HLA-A и HLA-B) и локусу II класса – HLA-DRB1 705 человек, 155 из них дополнительно типированы по локусу HLA-C. Применение наборов реагентов LABType SSO (и в целом технологии SSO) в лабораториях HLA-типирования, деятельность которых направлена на создание баз данных доноров органов и тканей, имеет существенные преимущества – высо-

кую производительность и низкую трудоемкость – по сравнению с технологиями SSP (sequence specific primers) и SBT (sequence-based typing).

Однако в результате проведенных исследований было выявлено, что наборы реагентов LABType SSO с разрешением от среднего к высокому не позволяют в 100% случаев определять аллельный генотип до второго знака, что заявлено в инструкции по применению наборов реагентов фирмой-производителем – OneLambda, США. Так, в ряде генотипов по локусам I класса – A, B и C были выявлены неоднозначности («двойности»). Типы неоднозначностей, выявленные в ходе экспериментов, представлены в табл. 1.

Наибольшим показателем неоднозначности характеризуется локус HLA-C (6,45%), для локусов HLA-A и HLA-B этот показатель равен 4,82 и 2,13% соответственно; также необходимо отметить, что при изучении локуса HLA-DRB1 (II класс) неоднозначностей выявлено не было.

Наличие аллельных неоднозначностей в ряде генотипов существенно снижает эффективность работы лаборатории HLA-типирования, деятельность которой направлена на формирование регистра доноров, потому что внесение таких образцов в базу данных не представляется возможным. Так, согласно данным, представленным в табл. 1, из 705 образцов 48 (один из образцов одновременно имеет неоднозначности по локусам HLA-A и HLA-B) не будут внесены в базу данных по причине наличия неоднозначностей в генотипах по локусам HLA-A и HLA-B, которые наряду с локусом HLA-DRB1 являются обязательными для типирования, согласно международным стандартам [10, 11].

Вышеизложенное определяет необходимость поддержания в лаборатории второго метода HLA-типирования для разрешения выявляемых неоднозначностей. В нашем случае для разрешения неоднозначностей были использованы наборы реагентов AlleleSEQR HLA Sequencing. Результаты исследований по раскрытию выявленных неоднозначностей по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-C представлены в табл. 2, 3 и 4 соответственно.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что только в 44% случаев выявленные типы аллельных неоднозначностей были раскрыты с использованием базовых наборов реагентов AlleleSEQR HLA Sequencing; при этом для 9 образцов из 34 исследованных генотип по локусу HLA-A был определен до шестого знака. Неоднозначности типов – A*03/A*32 или A*74:13/A*32:04 и A*01/A*11 или A*36:04/A*11 раскрыты не были. В дополнение к базовым наборам реагентов AlleleSEQR HLA Sequencing фирма-производитель рекомендует использовать наборы реагентов AlleleSEQR HARPs

(Heterozygous ambiguity resolution primers – праймеры для разрешения гетерозиготных неоднозначностей). Несомненным преимуществом наборов реагентов AlleleSEQR HARPs является возможность ретроспективного анализа образцов в программном обеспечении Assign SBT v.3.5.

Таблица 1

Типы неоднозначностей и показатели неоднозначности локусов

| HLA-локус | Тип неоднозначности | Число образцов с данным типом неоднозначности | Показатель неоднозначности, % |
|-----------|-------------------------------------|---|-------------------------------|
| HLA-A | A*23/A*24 или A*24:13/A*24:71 | 3 | 4,82 |
| | A*01/A*26 или A*36:04/A*26:29 | 8 | |
| | A*24/A*33 или A*31:08/A*33:19 | 4 | |
| | A*03/A*32 или A*74:13/A*32:04 | 11 | |
| | A*01/A*11 или A*36:04/A*11 | 8 | |
| HLA-B | B*07/B*41 или B*40:32/B*42:01 | 3 | 2,13 |
| | B*15/B*40 или B*46:16/B*40 | 4 | |
| | B*07/B*48 или B*81/B*48:08 | 3 | |
| | B*18/B*55 или B*18:15/B*56:19N | 1 | |
| | B*44/B*50:01 или B*44:09/B*49:02 | 2 | |
| | B*13/B*56 или B*13:03/B*55:02 | 1 | |
| | B*13/B*50:01 или B*13:09/B*49:02 | 1 | |
| HLA-C | C*05/C*12 или C*08:12/C*12:21 | 4 | 6,45 |
| | C*05:20/C*12 или C*08/C*12 | 1 | |
| | C*05:20/C*08 или C*08/C*08 | 1 | |
| | C*04/C*05:20 или C*04/C*08 | 1 | |
| | C*05:20/C*14 или C*08/C*14 | 1 | |
| | C*05/C*05:20 или C*05/C*08 | 1 | |
| | C*05:20/C*06 или C*08/C*06 | 1 | |

Примечание. Показатель неоднозначности локуса рассчитывали как отношение количества образцов с выявленными неоднозначностями к общему числу образцов.

Таблица 2

Сравнение результатов HLA-типирования по технологиям SSO и SBT по локусу HLA-A

| № п/п | Результаты типирования по технологии SSO | | Число образцов | Результаты типирования по технологии SBT | | Число образцов |
|-------|--|-----------------|----------------|--|--|----------------|
| | | | | | | |
| 1 | A*23 A*24:13 | A*24 A*24:71 | 3 | A*23:01:01 A*23:17 | A*24:02:01 A*24:02:01 | 3 |
| 2 | A*01 A*36:04 | A*26 A*26:29 | 8 | A*01:01:01 | A*26:01:01 | 8 |
| 3 | A*24 A*31:08 | A*33 A*33:19 | 4 | A*24:02:01 | A*33:01:01 | 1 |
| | | | | A*24:02:01 A*24:03:01 A*24:34 | A*33:03:01 A*33:10 A*33:11 | 3 |
| 4 | A*03 A*74:13 | A*32 A*32:04 | 11 | A*03:01:01 A*03:08 A*74:13 | A*32:01:01 A*32:17 A*32:04 | 11 |
| 5 | A*01 A*36:04 | A*11 A*11 | 8 | A*01:01:01 A*01:13 A*01:17 A*01:25 A*36:04 | A*11:01:01 A*11:40 A*11:19 A*11:44 A*11:39 | 8 |

Таблица 3

Сравнение результатов HLA-типирования по технологиям SSO и SBT по локусу HLA-B

| № п/п | Результаты типирования по технологии SSO | | Число образцов | Результаты типирования по технологии SBT | | Число образцов |
|-------|--|--------------------|----------------|---|--|----------------|
| | | | | | | |
| 1 | B*07 B*40:32 | B*41 B*42:01 | 3 | B*07:02:01 B*07:61 B*40:32 | B*41:02:01 B*41:02:01 B*42:01:01 | 3 |
| 2 | B*15 B*46:16 | B*40 B*40 | 4 | B*15:01:01 B*15:01:01 B*15:30 B*15:63 B*15:78 B*15:117 | B*40:01 B*40:02 B*40:52 B*40:38 B*40:87 B*40:63 | 4 |
| 3 | B*07 B*81 | B*48 B*48:08 | 3 | B*07:02:01 B*07:61 B*81:01 B*81:02 | B*48:01:01 B*48:01:01 B*48:08 B*48:08 | 3 |
| 4 | B*18 B*18:15 | B*55 B*56:19N | 1 | B*18:01:01 B*18:03 B*18:15 B*18:17N | B*55:01:01 B*55:31 B*55:02 B*55:01:01 | 1 |
| 5 | B*44 B*44:09 | B*50:01 B*49:02 | 2 | B*44:02:01 B*44:09 B*44:48 B*44:79 B*44:91 | B*50:01:01 B*49:02 B*50:04 B*45:04 B*50:02 | 2 |
| 6 | B*13 B*13:03 | B*56 B*55:22 | 1 | B*13:02:01 B*13:09 | B*56:01:01 B*56:07 | 1 |
| 7 | B*13 B*13:09 | B*50:01 B*49:02 | 1 | B*13:02:01 B*13:09 | B*50:01:01 B*49:02 | 1 |

Для определения возможности использования наборов реагентов AlleleSEQR HARPs для раскрытия неоднозначностей типов – A*03/A*32 или A*74:13/A*32:04 и A*01/A*11 или A*36:04/A*11 применяли программное обеспечение HARPs Finder,

доступное в режиме on-line на сайте www.harpsfinder.conexio-genomics.com. Анализ вышеуказанных типов неоднозначностей показал, что полное их разрешение, даже с применением HARPs, невозможно. Однако необходимо отметить, что в случае неодно-

Таблица 4

Сравнение результатов HLA-типирования по технологиям SSO и SBT по локусу HLA-C

| № п/п | Результаты типирования по технологии SSO | | Число образцов | Результаты типирования по технологии SBT | | Число образцов |
|-------|--|-----------------|----------------|--|---|----------------|
| | | | | | | |
| 1 | C*05 C*08:12 | C*12 C*12:21 | 4 | C*05:01:01 C*05:08 C*08:02:01 C*08:05 | C*12:03:01 C*12:24 C*12:04:02 C*12:05 | 4 |
| 2 | C*05:20 C*08 | C*08 C*08 | 1 | C*08:01 C*08:02 | C*08:02 C*08:22 | 1 |
| 3 | C*05:20 C*08 | C*12 C*12 | 1 | C*08:02 C*08:29 | C*12:03 C*12:24 | 1 |
| 4 | C*04 C*04 | C*05:20 C*08 | 1 | C*04:01:01 C*04:09N C*04:10 C*04:30 C*04:33 C*04:29 | C*08:02 C*08:02 C*08:05 C*08:02 C*08:28 C*05:01:01 | 1 |
| 5 | C*05:20 C*08 | C*14 C*14 | 1 | C*08:02:01 | C*14:02:01 | 1 |
| 6 | C*05 C*05 | C*05:20 C*08 | 1 | C*05:01:01 | C*08:02:01 | 1 |
| 7 | C*05:20 C*08 | C*06 C*06 | 1 | C*05:01:01 C*08:02 C*08:29 | C*06:11 C*06:02 C*06:06 | 1 |

значности типа A*03/A*32 или A*74:13/A*32:04 постановка одной дополнительной сиквенсовой реакции (HARP – A2R311T) позволит раскрыть аллели A*74:13/A*32:04, и генотип образца может быть определен до второго знака. В случае неоднозначности типа A*01/A*11 или A*36:04/A*11 постановка дополнительной сиквенсовой реакции (HARP – A2F203G) позволяет раскрыть аллели A*01:13/A*11:40 и A*01:17/A*11:19.

По локусу HLA-B были раскрыты только три типа неоднозначностей из выявленных семи, что следует из данных табл. 3. При этом использование программного обеспечения HARPs Finder показало, что для полного разрешения трех типов неоднозначностей B*07/B*41 или B*40:32/B*42:01, B*07/B*48 или B*81/B*48:08 и B*13/B*50:01 или B*13:09/B*49:02 достаточно постановки одной дополнительной сиквенсовой реакции – HARPs – A2F98A, A2F261C и A2F98A соответственно. Для раскрытия неоднозначности типа B*44/B*50:01 или B*44:09/B*49:02 существует необходимость в постановке двух дополнительных сиквенсовых реакций (HARPs – A2F98A, B3F357C).

Из данных табл. 4 следует, что только в 40% случаев аллельная неоднозначность по локусу HLA-C раскрыта, при этом в двух случаях – до шестого знака. Для оценки возможности раскрытия неоднозначностей, обозначенных в табл. 4 номерами 1, 4 и 7, также использовали программное обеспечение HARPs Finder. Во всех трех случаях полное разре-

шение (до четвертого знака) неоднозначностей возможно, но с постановкой соответствующего числа дополнительных сиквенсовых реакций: для неоднозначности C*05/C*12 или C*08/C*12 (порядковый номер 1 в табл. 4) – трех (HARPs – A3F363G, C3F361T, C2F176G); для C*04/C*05 или C*04/C*08 (порядковый номер 4 в табл. 4) – двух (HARPs – A2F98A, C2F176G); для C*06/C*05 или C*06/C*08 (порядковый номер 7 в табл. 4) – двух (HARPs – A2F98A, C2F176G).

Необходимо отметить еще одно преимущество наборов реагентов AlleleSEQR HARPs – это их универсальность, то есть один и тот же HARP можно использовать для разрешения различных неоднозначностей, например: HARP A2F98A позволяет разрешать неоднозначности B*07/B*41 или B*40:32/B*42:01, B*13/B*50:01 или B*13:09/B*49:02, C*04/C*05 или C*04/C*08, C*06/C*05 или C*06/C*08. Таким образом, в зависимости от неоднозначностей, распространенных в данной популяции, есть возможность формирования небольшого набора типов HARPs в условиях одной лаборатории и использования их при необходимости.

Подводя итоги, можно сказать, что базовые наборы AlleleSEQR HLA Sequencing не могут являться «золотым стандартом» для раскрытия неоднозначностей, выявляемых при использовании технологии SSO, однако дополнение базовых наборов наборами реагентов AlleleSEQR HARPs позволяет практически во всех случаях определять ге-

нотип до четвертого аллельного знака и разрешать все выявляемые неоднозначности (исключение составляют неоднозначности типов – A*03/A*32 или A*74:13/A*32:04 и A*01/A*11 или A*36:04/A*11).

Следующим этапом развития нашей лаборатории HLA-типирования должен стать опыт использования наборов реагентов LABType SSO с высоким разрешением. Наличие в лаборатории автоматической станции LABXpress позволит без снижения скорости и качества исследований перевести лабораторию, деятельность которой направлена на создание базы данных генетически охарактеризованных доноров органов и тканей, на новый уровень, позволяющий осуществлять высокоразрешающее типирование в короткие сроки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Блау И.В.* Изучение HLA и подбор донора для неродственной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток // Вестник гематологии. 2009. Т. V. № 4. С. 10–11.
2. *Головкина Л.Л., Кутынина Р.М., Пушкина Т.Д.* Оптимальный метод тканевого типирования больных заболеваниями систем крови и доноров гемопоэтических стволовых клеток // Вестник гематологии. 2009. Т. V. № 4. С. 21–22.
3. *Еличева З.М., Усманова И.З., Куликова С.Н.* Сравнительный анализ серологического и молекулярно-генетического методов HLA-типирования // Вестник гематологии. 2009. Т. V. № 4. С. 29–30.
4. *Иоффе Ю.Г.* Современное состояние неродственного донорства гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2. № 3. С. 344–346.
5. *Laboratory Manual American Society for Histocompatibility and Immunogenetics.* – 4th edition.
6. *Lee S.J., Klein J., Haagenson M. et al.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation // *Blood*. 2007. № 110. P. 4576–4583.
7. *Mackay I., Rosen F.S.* The HLA system // *The New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 343. № 11. P. 782–787.
8. *Petersdorf E.W., Gooley T.A., Anasetti C. et al.* Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient // *Blood*. 1998. № 98. P. 3515–3520.
9. *Sasazuki T., Juji T., Morishima Y. et al.* Effect of matching of class HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from unrelated donor // *The New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 339. № 17. P. 1177–1186.
10. *Standards for Accredited Laboratories American Society for Histocompatibility and Immunogenetics.* 2009. <http://www.ashi-hla.org/lab-center/accreditation/forms/standards/>.
11. *Standarts for histocompatibility testing.* European Federation for Immunogenetics. 2008. Vol. 5.6.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ ON-X ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Сазоненков М.А., Басараб Д.А., Криворот С.С., Корнелюк М.Н.

Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа, г. Белгород

Протез клапана сердца ON-X имеет преимущества в удобстве и безопасности имплантации, площади эффективного отверстия. Приводим результаты имплантации протеза ON-X с 2006-го по 2009 год. В этот период выполнено 792 операции с ИК. В митральную позицию имплантировано 132 протеза ON-X (91,7%). Из них с полным или частичным сохранением ЗСМК – в 80 (60,6%) и с полным сохранением обеих створок МК – в 26 (19,7%) случаях. В аортальную позицию имплантировано 76 клапанов ON-X (53,9%). Задняя аортопластика для имплантации 23-го номера потребовалась трем пациентам. В периоперационном и отдаленном послеоперационном периодах не было тромбозов и механических дисфункций. Отсутствовали реоперации по поводу высоких градиентов на протезах. Имелось 3 (1,1%) случая эмболических осложнений, связанных с погрешностью антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: механические протезы клапанов сердца, отдаленные результаты, клапаны ON-X.

EXPERIENCE WITH IN ON-X PROSTHESIS IN HEART VALVE REPLACEMENT

Sazonenkov M.A., Basarab D.A., Krivorot S.S., Korneluk M.N.

Regional clinical Hospital, Belgorod

The prosthesis ON-X carcas has advantages in implantation commodity and safety, effective orifice area. We present results of this prosthesis usage during period of 2006–2009 years. This time 792 operations with AC were completed. In mitral position were implanted 132 (91,7%) prostheses ON-X. Of them 80 (60,6%) valves were sutured with complete or partial preservation of posterior leaflet and 26 (19,7%) valves – with total MV preservation. In aortic position we implanted 76 (53,9%) valves ON-X. Only 3 cases needed posterior aortoplasty for the N 23 prosthesis implantation.

In perioperative and late postoperative periods we didn't meet prostheses thrombosis or dysfunction. Reoperations for high prosthesis gradients didn't occur in postoperative period. Late postoperatively there were 3 (1,1%) cases of embolic events related to the incorrect anticoagulant treatment.

Key words: mechanic heart valve prostheses, late results, valve ON-X.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое применение механического клапана сердца ON-X было начато в 1996 г. Уникальный материал, из которого изготовлены каркас и запирающие элементы, особенности конструкции сообщают клапану улучшенные гемодинамические характеристики. Благодаря им клапан имеет преимущества в площади эффективного отверстия, удобстве и безопасности имплантации и подборе антикоагулянтной терапии [9, 12, 13].

К настоящему времени собран обширный материал, свидетельствующий о его преимуществах

в сравнении с другими типами двустворчатых механических протезов. Проведенные крупные серии имплантаций, мультицентровые рандомизированные сравнительные исследования показали, что данный тип протеза имеет меньшее количество тромбоэмболических осложнений. К 5–7 годам после имплантации свобода от клапан-связанных осложнений в аортальной и митральной позициях составляет 96 и 96,3%. Средний градиент на протезе составляет 4,7–9 мм рт. ст. в аортальной и 4,3–7 мм рт. ст. в митральной позициях [1, 6].

Статья поступила в редакцию 09.03.10 г.

Контакты: Сазоненков Максим Александрович, врач-кардиолог отделения кардиохирургии.

E-mail: sazonenkov@mail.ru

В предлагаемом сообщении мы хотим привести наш опыт клинического применения протеза ON-X в кардиохирургическом отделении ОКБ г. Белгорода в период с 2006-го по 2009 год. Целью исследования является обзор функции данного типа механического протеза в отдаленном периоде в среднем до 3 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наш опыт применения протеза ON-X начал в 2006 г. С 1.03.2006 г. по 1.06.2009 г. в отделении кардиохирургии БОКБ было выполнено 792 операции на сердце с искусственным кровообращением. Из них изолированная имплантация протеза в митральную позицию была выполнена в 114 (14,4%) случаях. Изолированная имплантация протеза в аортальную позицию была выполнена в 110 (13,9%) случаях. Протезирование митрального и аортального клапанов было выполнено в 24 (3,03%) случаях. Для протезирования клапанов сердца кроме протезов ON-X также использовались протезы «Меддинж», «Medtronic – Hall».

Среди сопутствующих процедур также были: сопровождающая аортальное протезирование пластика митрального клапана (на опорном кольце и шовная) – в 5 случаях, ушивание аорто-правопредсердной фистулы – в 2 случаях, пластика абсцессов фиброзного кольца – в 4 случаях. Сопутствующая митральному протезированию пластика аортального клапана (плоскостная резекция створок) – в 2 случаях (табл. 1). Протезирование аортального клапана совместно с АКШ было выполнено 7 (0,88%), а протезирование митрального клапана совместно с АКШ – 6 (0,75%) пациентам. Повторные операции были проведены в 24 случаях.

Всего было прооперировано 119 женщин и 142 мужчины. Возраст колебался от 18 до 72 лет, в среднем 54,5 ± 14,2 года. Этиологическими причинами пороков были: ревматический вальвулит – в 85 (32,5%) случаях, дегенеративное поражение клапанов – в 98 (37,5%), инфекционный эндокардит – в 42 (16,1%) случаях, из них в 5 случаях активный, миксоматозная дегенерация и дисплазия митрального клапана – в 36 (13,9%) случаях. На операцию были взяты в III ФК 176 пациентов, в IV ФК – 85 пациентов. Конечнодиастолический объем левого желудочка был от 71 до 276 мл, в среднем 125 ± 14,3 мл. Фракция выброса левого желудочка была от 44 до 71%, в среднем 56,2 ± 12,5% (табл. 2).

Пациенты наблюдались в непосредственном и отдаленном послеоперационных периодах. Отмечались: наличие тромбоза протезов, эмболических осложнений, случаи высокого градиента. Контроль функции протезов ON-X производился трансторакальной эхокардиографией на аппаратах: «Vivid-I» и «Vivid-7» на амбулаторном приеме.

Таблица 1

Протезирование клапанов и сопутствующие процедуры

| | |
|--------------------------------|-------------|
| Всего операций с ИК | 792 |
| ПАК | 110 (13,9%) |
| ПМК | 114 (14,4%) |
| ПАК + ПМК | 24 (3,03%) |
| ПАК + АКШ | 7 (0,88%) |
| ПМК + АКШ | 6 (0,75%) |
| ПАК + пластика МК | 5 |
| ПАК + пластика абсцессов ФК АК | 4 |
| ПАК + ушивание Ao-ПП Ф | 2 |
| ПМК + пластика АК | 2 |
| Повторные операции | 24 (3,03%) |

Примечание. ПАК – протезирование аортального клапана, ПМК – протезирование митрального клапана, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана, Ao-ПП Ф – аорто-правопредсердная фистула.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| N = 261 | Ж – 119, М – 142 |
| Возраст | 54,5 ± 14,2 (18–72) |
| ФК (NYHA) | III – 176, IV – 85 |
| ФВЛЖ | 56,2 ± 12,5 (44–71)% |
| Ревматический вальвулит | 85 (32,6%) |
| Дегенеративное поражение | 98 (37,5%) |
| Инфекционный эндокардит | 42 (16,1%), активный – 5 |
| Миксоматозная дегенерация | 36 (13,8%) |

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было имплантировано 285 механических протезов 261 пациенту. Из них в митральную позицию было имплантировано 144 протеза. Протезов ON-X было имплантировано 132 (91,7%). По размерам они распределились следующим образом: № 25 – 1 (0,8%), № 27/29 – 122 (92,4%) и № 31/33 – 9 (6,8%) клапанов. Причем без сохранения подклапанных структур МК протезы ON-X были имплантированы в 26 (19,7%) случаях, с полным или частичным сохранением задней створки – в 80 (60,6%) случаях и с полным сохранением обеих створок МК – в 26 (19,7%) случаях.

В аортальную позицию всего был имплантирован 141 механический протез. Из них клапаны ON-X были применены в 76 (53,9%) случаях. Протезы других модификаций были имплантированы в 65 (46,1%) случаях. По размерам они распределились следующим образом: № 23 – 41 (53,9%), № 25 – 25 (32,9%) и № 27/29 – 10 (13,2%) клапанов.

Взрослым протезы 20–21-го номеров не были имплантированы ни в одном случае. Трём пациентам в группе, получившей протезы ON-X, для имплантации 23-го номера потребовалась пластика корня аорты по Маногану. Также эта пластика потребовалась при протезировании 23-м номером 3 пациентам с иными видами механических клапанов (табл. 3).

Таблица 3

Размеры и градиенты имплантированных протезов

| Всего 261 пациент | Митральная позиция | Аортальная позиция |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 285 протезов | 144 | 141 |
| ON-X | 132 (91,7%) | 76 (53,9%) |
| 23 | – | 41 (53,9%) |
| 25 | 1 (0,8%) | 25 (32,9%) |
| 27/29 | 122 (92,4%) | 10 (13,2%) |
| 31/33 | 9 (6,8%) | – |
| Частичное или полное сохранение ЗСМК | 80 (60,6%) | |
| Сохранение обеих створок МК | 26 (19,7%) | |
| Задняя пластика КАо | | 3 |
| Градиент (мм рт. ст.) | | |
| – пиковый | 13,2 ± 4,3 | 17,4 ± 10,3 |
| – средний | 4,5 ± 2,3 | |

Примечание. ЗСМК – задняя створка митрального клапана (МК), КАо – корень аорты.

Госпитальная летальность составила 5 случаев. В послеоперационном периоде от сердечной недостаточности погиб еще один пациент, оперированный по поводу активного инфекционного эндокардита с недостаточностью двух клапанов и выраженной кардиомегалией. Период наблюдения в нашем исследовании составил от 2 до 36 мес., в среднем $17,5 \pm 5,4$ мес. В амбулаторном периоде у трех пациентов имелись эпизоды эмболии, связанные с погрешностью приема антикоагулянтов. Тромбоз протеза не был встречен ни в одном наблюдении. Протезный эндокардит, потребовавший репротезирования, встретился у 2 пациентов. Оба пациента были оперированы по поводу инфекционного эндокардита, в первом случае активного.

В нашем отдаленном периоде наблюдения в общем в митральной позиции пиковый и средний градиенты составили $13,2 \pm 4,3$ и $4,5 \pm 2,3$ мм рт. ст. При разделении на группы с сохранением обеих створок МК ($n = 26$), с сохранением частично и полностью задней створки МК ($n = 80$) и с полным иссечением подклапанных структур ($n = 26$) пиковый и средний градиенты между ними значимо не различались. Они составили соответственно $13,4 \pm$

$4,5$ и $5,6 \pm 3,1$ мм рт. ст. в 1-й группе, $14,2 \pm 5,7$ и $4,6 \pm 3,1$ мм рт. ст. во 2-й группе и $14,1 \pm 6,1$ и $4,6 \pm 2,6$ мм рт. ст. в 3-й группе.

В аортальной позиции пиковый градиент на протезах ON-X был получен в пределах 11–36 мм рт. ст., в среднем $17,4 \pm 10,3$ мм рт. ст. В группе пластики корня аорты по Маногану ($n = 3$) пиковый градиент на протезе был 21–35 мм рт. ст., в среднем $32,4 \pm 21,4$ мм рт. ст., что незначительно отличалось от измеренного градиента в общей группе.

Обсуждение

Каркас и запирающие элементы клапана ON-X сделаны из чистого пиролитического карбона, отличающегося большей прочностью. Это позволило изготовить названные элементы меньших размеров, обеспечить открывание створок под углом 90° , получить оптимальное соотношение наружного диаметра и эффективного отверстия даже при малых диаметрах клапана и тем самым значительно улучшить динамику кровотока. Кроме того, для митральной позиции профиль посадочной манжеты является цилиндрическим. Благодаря этим особенностям достигаются защита рабочих элементов от контакта с окружающими тканями, отсутствие зон застоя, более низкая скорость тока крови в трех относительно равных по площади отверстиях [9, 12, 13]. Поэтому при малых диаметрах протез имеет значительно меньший градиент [5, 6]. Цилиндрический профиль каркаса выгоден при имплантации в митральную позицию с сохранением подклапанных структур задней, а также обеих створок митрального клапана. Более низкие скорость и турбулентность потока на створках позволяют вести мягкий контроль антикоагулянтной терапии. В частности, в аортальной позиции рекомендуемые величины МНО и ПТИ – 2,0 и 60–70%, в митральной позиции – 2,0–2,5 и 50–60%.

Мультицентровое исследование функции протеза ON-X в отдаленном периоде до 5 лет показало, что в аортальной позиции при посадочных диаметрах 19–25 мм площадь эффективного отверстия составляет $1,5–2,7$ см², а средний градиент составил $4,7–8,3$ мм рт. ст. [15]. Гемодинамика протеза ON-X сравнивалась с характеристиками других клапанов в обзоре Wang и соавт. Согласно их данным, аортальные протезы 19 мм наружного диаметра имели средний градиент 17–22 мм, а эффективное отверстие $0,9–1,0$ см². В то же время протез ON-X 19 мм имел средний градиент $8,3$ мм рт. ст. и эффективное отверстие $1,53$ см², что является оптимальным для данной позиции [15,18]. В митральной позиции для протезов различных модификаций, в том числе и ON-X, 25-го размера средний градиент невелик – 3–5 мм рт. ст., а эффективное отверстие – $2,0$ см² [14]. В нашем опыте мы получили

ли следующие градиенты: в митральной позиции пиковый $13,2 \pm 4,3$ и средний $4,5 \pm 2,3$ мм рт. ст. и аортальной $17,4 \pm 10,3$ мм рт. ст., что соответствует литературным данным.

Было показано, что этот протез имеет меньший процент тромбоза, эмболии и гемолиза. Свобода от кровотечения и эмболических осложнений для данного клапана к двум годам составляет $92,6 \pm 1,2\%$ при аортальном и $92,0 \pm 1,4\%$ при митральном протезировании. Общая актуарная свобода от всех видов осложнений к двум годам после операции составила $88,4 \pm 2,1\%$ для аортальной и $88,0 \pm 2,5\%$ для митральной позиции. Тромбоэмболия – $1,32\%$ / пациенто-год в аортальной и $1,68\%$ / пациенто-год в митральной позициях [2, 11, 17]. По данным Jamieson W. и соавт. [10], Chambers J. et al. [6] и Moidl R. [14], к 4 годам после операции свобода от тромбоэмболических осложнений составляет $99,1\%$ при аортальном, $98,3\%$ при митральном и $94,7\%$ при митрально-аортальном протезировании. Общая свобода от тромбоэмболии, тромбоза и кровотечений к 4 годам была $98,4 \pm 0,6$; $99,2 \pm 0,4$; $98,6 \pm 0,5\%$. Частота протезного тромбоза – $0,35\%$ / пациенто-год. Частота приведенного тромбоза при протезах Carbomedics и St. Jude Medical составила $0,63\%$ / пациенто-год.

Наш опыт показал практически такой же низкий процент осложнений [3, 7]. Хотя известно, что кроме типа протеза на частоту тромбоэмболических осложнений влияет диаметр эффективного отверстия и позиция имплантации. Так, в многоцентровом исследовании было показано, что риск тромбоза на 67% ниже при больших размерах протезов (номер 27 и более). Двустворчатые протезы имеют на 83% меньший риск тромбоза и возникновения паннуса, чем одностворчатые [4, 8, 16]. Мы в нашем опыте не встретили тромбоза протеза в периоперационном и отдаленном периодах. Мы имели только 3 (1,1%) нелетальных случая эмболических осложнений с восстановлением неврологического дефицита. Все три были связаны с документально подтвержденной погрешностью антикоагулянтной терапии. Вероятно, это определяется как выбором типа протеза, так и его размера: в аортальной позиции мы использовали только 23 и больше, в митральной – преимущественно 27/29 (табл. 3).

В обзоре литературы Wilson WR при использовании других видов механических протезов приведена частота протезного эндокардита $1,3\text{--}3,9\%$. В исследовании Moidl R. у протеза ON-X она составила $0,5$ и $0,9\%$ / пациенто-год [14]. Выживаемость же и частота других осложнений в периоперационном периоде не отличаются от других [17, 18]. Мы имели лишь 2 случая протезного эндокардита, потребовавшие реоперации: один в митральной и один в

аортальной позициях. Таким образом, полученные нами результаты соответствуют приведенным в литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт наблюдения за функцией протеза ON-X в митральной и аортальной позициях показал:

- при имплантации в митральную позицию сохранение подклапанных структур без нарушения функции протеза возможно в большей части случаев;
- данный тип протеза позволяет имплантировать в аортальную позицию больший диаметр клапана;
- количество клапан-связанных осложнений в периоперационном и отдаленном периодах минимально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akins C.W. Results with mechanical cardiac valvular prostheses // *Ann Thorac. Surg.* 1995. Vol. 60. P. 1836–1844.
2. Birnbaum D., Laczovics A., Heidt M., Oelert H. et al. Examination of haemolytic potential with the On-X prosthetic heart valve // *J. Heart Valve Dis.* 2000. Vol. 9. P. 142–145.
3. Burkhardt D., Hoffmann A., Vogt S. et al. Clinical evaluation of the St Jude mechanical prostheses: a two-year follow-up of 150 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984. Vol. 88. P. 432–438.
4. Casarotto C., Guglielmi, Toscano G., Pistorio V. et al. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 1999. Vol. 16. P. 74–80.
5. Chambers J., Oo L., Narracott A., Lawford P. et al. Nominal size in six bileaflet mechanical aortic valves: A comparison of orifice size and biologic equivalence // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 125. P. 1388–1393.
6. Chambers J., Roxburgh J., Blauth C., O’Riordan J. et al. A randomized comparison of the MCRI On-X and CarboMedics Top Hat bileaflet mechanical replacement aortic valves: Early postoperative hemodynamic function and clinical events // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 130. P. 759–764.
7. Fiore A., Barner H., Swartz M. et al. Mitral valve replacement. Randomized trial of the St. Jude and Medtronic Hall Prostheses // *Ann Thorac. Surg.* 1998. Vol. 66. P. 707–713.
8. Horstkotte D., Burckhardt D. Prosthetic valve thrombosis // *J. Heart Valve Dis.* 1995. Vol. 4. P. 141–153.
9. Hwang N., Reul H., Reinhard P. *In vitro* evaluation of the long-body On-X bileaflet heart valve // *J. Heart Valve Dis.* 1998. Vol. 7. P. 561–568.
10. Jamieson W., Miyagishima R., Grunkemeier G., Ger-mann E. et al. Bileaflet mechanical prostheses perform-

- ance in mitral position // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999. Vol. 15. P. 786–794.
11. *Laczkovics A., Heidt M., Oelert H., Laufer G. et al.* Early experience with the On-X prosthetic heart valve // *J. Heart Valve Dis.* 2001. Vol. 10. P. 94–99.
 12. *Ma L., Sines G.H.* Unalloyed pyrolytic carbon for implanted mechanical heart valves // *J. Heart Valve Dis.* 1999. Vol. 8. P. 578–585.
 13. *Ma L., Sines G.* Fatigue behavior of a pyrolytic carbon // *J. Biomed Mater Res.* 2000. Vol. 51. P. 61–68.
 14. *Moidl R., Simon P.* Wolner E and members of the On-X prosthesis heart valve trial. The On-X Prosthetic Heart Valve at Five Years // *Ann Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74. S. 1312–1317.
 15. *Palatianos G., Laczkovics A., Simon P., Pomar J. et al.* Multicentered european study on safety and effectiveness of the On-X prosthetic heart valve: intermediate follow-up // *Ann Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. P. 40–46.
 16. *Saour J., Sieck J., Mamo L., Gallus A.* Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves // *Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 428–432.
 17. *Walther T., Falk V., Tigges R., Kruger M. et al.* Comparison of On-X and SJM HP bileaflet aortic valves // *J. Heart Valve Dis.* 2000. Vol. 9. P. 403–407.
 18. *Wang Z., Grainger N., Chambers J.* Doppler echocardiography in normally functioning replacement heart valves: a literature review // *J. Heart Valve Dis.* 1995. Vol. 4. P. 591–614.

МЕХАНИЧЕСКАЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНФАРКТНЫХ АНЕВРИЗМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Вищукаев В.В., Завгородний В.Н., Попцов В.Н., Шумаков Д.В.

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

Несмотря на все успехи современной кардиохирургии, анестезиологии и реаниматологии, до настоящего времени актуальным остается вопрос улучшения результатов хирургического лечения пациентов с хроническими постинфарктными аневризмами левого желудочка. В настоящее время четко не определены предоперационные факторы риска развития тяжелой миокардиальной дисфункции в постперфузионном периоде у больных, после реконструктивных операций при аневризмах ЛЖ. Нами проанализирован опыт 168 подобных операций. При этом были выделены предоперационные факторы риска развития тяжелой сердечной недостаточности в интра- и раннем послеоперационном периоде и предложены пути улучшения результатов операций у данной категории больных, включающие в себя применение методов механической и медикаментозной поддержки кровообращения. Использование данных методов предоперационной подготовки (внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) и ВАБК + левосимендан) позволило существенно улучшить результаты и значительно снизить летальность у пациентов с высоким риском оперативного лечения.

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, внутриаортальная баллонная контрпульсация, левосимендан.

MECHANICAL AND PHARMACOLOGICAL SUPPORT OF BLOOD CIRCULATION IN SURGICAL TREATMENT OF LEFT VENTRICLE POSTINFARCTION ANEURISMS

Vitsukaev V.V., Zavgorodny V.N., Poptsov V.N., Shumakov D.V.

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

Despite all successes of a modern heart surgery, anesthesiology and resuscitation till now actual there is a question of improvement of results of surgical treatment of patients with chronic left ventricle postinfarction aneurisms. After left ventricular reconstructive surgery preoperative risk factors of development heavy myocardial dysfunctions in the postoperative period aren't defined accurately now. We have made the analysis of 168 similar operations and have defined preoperative risk factors of development of severe heart failure in the intraoperative and early postoperative period. We have suggested methods to improve the results of operations in these patients using mechanical and pharmacological support of blood circulation. Use our suggested methods of preoperative preparation (Intraaortic balloon counterpulsation (VABK) and VABK + levosimendan) had significantly improved results and significantly reduce mortality in patients with high risk of surgical treatment.

Keywords: left ventricle postinfarction aneurisms, intraaortic balloon counterpulsation (VABK), levosimendan.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения осложненных форм ИБС, к которым относятся постинфарктные аневризмы ЛЖ,

в связи с неудовлетворительными результатами медикаментозной терапии, при которой пятилетняя выживаемость, по данным различных исследова-

Статья поступила в редакцию 12.10.10 г.

Контакты: Вищукаев Виталий Васильевич, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения.

Тел. (499) 193-86-53, **e-mail:** vivavic@rambler.ru

ний [1, 8], не превышает 50%, остается достаточно острой и требующей по многим вопросам дальнейшего изучения и обсуждения. Хирургическое лечение у данной категории пациентов в связи с наличием клинических симптомов сердечной недостаточности и низкой сократительной способностью миокарда порой связано с высоким риском, а в ряде случаев приводит к летальному исходу [2, 6, 7].

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с постинфарктными аневризмами и низкой фракцией выброса ЛЖ остается большой проблемой современной кардиохирургии. Часть этих пациентов, при невозможности выполнения реконструктивной операции на сердце, становятся кандидатами для трансплантации сердца.

Учитывая появление и активное развитие новых инструментальных и лабораторных методов обследования больных с различными заболеваниями сердца, необходимо определить их роль в диагностике и оценке состояния миокарда, в том числе скрытой сердечной недостаточности, у пациентов с постинфарктными аневризмами ЛЖ. Среди этих методов стоит особо выделить магнитно-резонансную томографию (МРТ) и определение маркеров сердечной недостаточности – предсердного натрий-уретического пептида и его предшественника (BNP и pro-BNP).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ путем определения факторов риска развития тяжелой миокардиальной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1998-го по 2009 г. в отделении сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения по поводу постинфарктной аневризмы ЛЖ было оперировано 168 пациентов (мужчин – 158, женщин – 10, средний возраст составил $52 \pm 8,9$ года). Функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) составил $3,1 \pm 0,5$, при этом ФК II имели 10 пациентов (6%), ФК III – 124 (73,8%) и к IV ФК относилось 34 больных (20,2%). Симптомы недостаточности кровообращения (НК) по классификации Стражеско–Василенко имели все пациенты, из них НК-1 выявлена у 58 больных (34,5%), НК-2А – у 92 (54,8%), и НК-2Б диагностировали у 18 пациентов (10,7%).

Предоперационное обследование помимо стандартных лабораторных и инструментальных ис-

следований включало проведение ЭХОКГ, коронароангиографии с зондированием полостей сердца, радиоизотопной вентрикулографии и сцинтиграфии миокарда, магнитно-резонансной томографии.

Части пациентов выполнялась оценка показателей центральной гемодинамики с помощью катетера Свана–Ганса в условиях ОРИТ, определение уровня предсердных натрий-уретических пептидов BNP и pro-BNP.

Таблица 1

Исходные показатели ЭХОКГ исследуемых пациентов

| Показатель | Среднее значение |
|------------|------------------|
| ФВ ЛЖ, % | $41,8 \pm 8$ |
| КДО, мл | $197,3 \pm 46,5$ |
| КСО, мл | $114,7 \pm 39,2$ |
| УО, мл | $82,9 \pm 21,9$ |
| КДР ЛЖ, мм | $61,3 \pm 7$ |
| КСР ЛЖ, мм | 46 ± 8 |

Конечно-диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ), которое измерялось при зондировании полостей сердца, в среднем составляло $18,4 \pm 9$ мм рт. ст.

По локализации аневризмы распределились следующим образом: передне-перегородочно-верхушечная аневризма диагностирована у 113 пациентов (67,2%), передне-верхушечная – у 27 (16,1%), верхушечная – у 15 (8,9%), передне-боковая – у 8 (4,8%) и задне-диафрагмальная – у 5 (3%).

По данным радиоизотопной вентрикулографии и сцинтиграфии миокарда у пациентов с хронической аневризмой, ФВ ЛЖ в среднем составила $36,4 \pm 11,4\%$, а ФВ ПЖ $42,8 \pm 8,5\%$.

Пациентам выполнялись следующие виды хирургической коррекции постинфарктных аневризм ЛЖ: эндовентрикулопластика по Жатене – 6 (3,6%) пациентам, 10 (5,9%) пациентам – аневризморафия или пликация аневризмы, 66 (39,3%) – линейная пластика, в том числе в сочетании с различными видами септопластики, 86 (51,2%) – эндовентрикулопластика ЛЖ по методике Dor. Пациентам со стенотическим поражением коронарных артерий проводилась прямая хирургическая реваскуляризация миокарда. У 92,3% больных реконструктивная операция сочеталась с прямой реваскуляризацией миокарда с индексом реваскуляризации 2,8.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Статистический анализ провели методами параметрической статистики с помощью компьютерной программы Excel. Вычисляли средние арифме-

тические значения (M), ошибки средних величин (m), среднее квадратичное отклонение (-б). Достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия значений и связи считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки влияния исходного состояния пациентов и предоперационных данных обследования на результаты хирургической коррекции аневризм ЛЖ все пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю группу (n = 112) вошли пациенты с благоприятным течением раннего послеоперационного периода, что не потребовало применения у них в до-, интра- или раннем послеоперационном периоде методов вспомогательного кровообращения. Вторую группу (n = 21) составили больные с осложненным течением раннего послеоперационного периода, у которых потребовалось применение систем вспомогательного кровообращения или результатом лечения которых явился летальный исход.

Данные предоперационного состояния и клинико-функционального обследования исследуемых групп представлены в табл. 2.

Среди выявленных факторов риска выделили общепринятые показатели, зарегистрированные во всех наблюдениях: ФИЛЖ (эхокардиография), ФК NYHA, возраст. Для дополнительной оценки их прогностического влияния выполнили множественный регрессионный линейный анализ. При этом результаты операций выражали в баллах: благоприятный исход – 0 баллов, потребность в ВАБК – 1 балл, смерть от сердечной недостаточности – 2 балла (табл. 3).

Установили, что все перечисленные показатели подтвердили свое прогностическое значение при регрессионном анализе. Наибольшей достоверностью характеризовалась ФИЛЖ ($p < 0,0001$).

Таким образом, именно ФИЛЖ оказывала наибольшее влияние на результат хирургического вмешательства. Из проведенного анализа следует, что все больные с неблагоприятным течением интра- или послеоперационного периода имели ФВ ЛЖ менее 40% ($37,4 \pm 1,5\%$), а пациенты с удовлетворительным течением – более 40% ($43,6 \pm 0,7\%$).

При дальнейшем исследовании более тщательному анализу была подвергнута группа пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%. Для выполнения данного анализа все пациенты были разделены также на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты с относительно благоприятным течением послеоперационного периода, а 2-ю группу составили больные с осложненным течением, которым в послеоперационном периоде потребовалось применение систем вспомогательного кровообращения и/или результатом лечения явился летальный исход.

Таблица 2

Показатели предоперационного клиничко-функционального состояния пациентов с благоприятным (группа 1) и неблагоприятным (группа 2) послеоперационным периодом

| Показатели | Группа 1 (n = 112) | Группа 2 (n = 21) | p |
|---------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| Пол: мужчины | 105 | 20 | |
| женщины | 7 | 1 | |
| Возраст, лет | $50,5 \pm 0,8$ | $56,3 \pm 1,4$ | $p < 0,05^*$ |
| ФК NYHA | $2,97 \pm 0,04$ | $3,48 \pm 0,1$ | $p < 0,05^*$ |
| Количество ОИМ в анамнезе | $1,25 \pm 0,1$ | $1,38 \pm 0,1$ | $p = 0,3$ |
| ФВ ЛЖ, % | $43,6 \pm 0,7$ | $37,4 \pm 1,5$ | $p < 0,05^*$ |
| КДО, мл | $191 \pm 4,6$ | $209 \pm 10,6$ | $p = 0,13$ |
| КСО, мл | $108 \pm 3,9$ | $128 \pm 9,5$ | $p = 0,06$ |
| УО, мл | $82,4 \pm 1,9$ | $80 \pm 3,6$ | $p = 0,6$ |
| КДД ЛЖ, мм рт. ст. | $17 \pm 1,1$ | $24,3 \pm 2,3$ | $p < 0,05^*$ |
| ФВ ЛЖ (изотопы), % | $39,3 \pm 1,3$ | $27,9 \pm 1,8$ | $p < 0,05^*$ |
| ФВ ПЖ (изотопы), % | $44,3 \pm 1,6$ | $32,2 \pm 3,6$ | $p < 0,05^*$ |

Примечание. * – различие достоверно.

Таблица 3

Значимость предикторов острой сердечной недостаточности по данным многофакторной линейной регрессии

| Показатели | Значимость влияния (p) |
|------------|------------------------|
| ФИЛЖ | 0,000016 (–) |
| ФК NYHA | 0,0003 (+) |
| Возраст | 0,044 (+) |

Примечание. (+) – прямое влияние, (–) – обратное влияние.

Выполнили сравнительный анализ показателей исходного состояния клиничко-функционального обследования в выделенных группах больных (табл. 4).

Из полученных данных следует, что достоверно значимо в рассматриваемой группе различались следующие показатели предоперационного состояния пациентов: возраст (в 1-й группе средний возраст составил $49,8 \pm 1,8$ года, во второй – $57,7 \pm 1,3$, $p = 0,0005$), ФК сердечной недостаточности по NYHA (1-я группа – $3 \pm 0,05$, 2-я группа – $3,4 \pm 0,1$, $p = 0,01$), КДД ЛЖ по данным зондирования полостей сердца (в первой группе $12,7 \pm 0,7$, во второй $25 \pm 1,7$ мм рт. ст., $p = 0,038$), а также ФИЛЖ по данным радиоизотопной сцинтиграфии миокарда (1-я группа $34,6 \pm 2,7\%$, 2-я группа $28 \pm 2\%$, $p = 0,026$).

Таким образом, на данном этапе исследования были выявлены практически те же факторы риска

Таблица 4

Показатели предоперационного состояния и клинико-функционального обследования в выделенных группах

| Показатели | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 18) | Р |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| Пол: мужчины женщины | 38 1 | 17 1 | |
| Возраст, лет | 49,8 ± 1,8 | 57,7 ± 1,3 | p < 0,05* |
| ФК NYHA | 3 ± 0,05 | 3,4 ± 0,1 | p < 0,05* |
| Количество ОИМ в анамнезе | 1,3 ± 0,1 | 1,4 ± 0,1 | p > 0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 38,9 ± 0,3 | 35,5 ± 1,3 | p > 0,05 |
| КДО, мл | 198 ± 9 | 209 ± 12 | p > 0,05 |
| КСО, мл | 123 ± 6 | 131 ± 11 | p > 0,05 |
| УО, мл | 75 ± 3 | 77 ± 3 | p > 0,05 |
| КДД ЛЖ, мм рт. ст. | 12,7 ± 0,7 | 25 ± 1,7 | p < 0,05* |
| ФВ ЛЖ (изотопы), % | 34,6 ± 2,7 | 28 ± 2 | p < 0,05* |

Примечание. * – различие достоверно.

неблагоприятного результата операции, что и в общей группе больных. Вместе с тем данные показатели (возраст, ФК по NYHA, КДД ЛЖ, ФВ ЛЖ изотопы) являются предикторами развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных с исходной ФИЛЖ менее 40%. Отметим, что уровень этого параметра, определенный с помощью эхокардиографии, практически терял свое прогностическое значение, тогда как сцинтиграфическая ФИЛЖ сохраняла отчетливое межгрупповое различие.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ ВАБК В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ у этой категории больных послужили причиной поиска способов улучшения этих результатов. Учитывая данные о положительном влиянии внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) на показатели центральной гемодинамики, которое проявляется в увеличении коронарного кровотока, снижения пред- и постнагрузки, увеличение сердечного выброса у пациентов с другими патологиями сердца, нами был проведен анализ влияния превентивного использования этого метода на результаты хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ.

Данное исследование было проведено у 22 пациентов с ХАЛЖ и выявленными факторами риска оперативного вмешательства, которым внутриаортальная баллонная контрпульсация была налажена

накануне операции (в среднем за 15–18 ч до операции). Оценка гемодинамических показателей проводилась с помощью катетера Свана–Ганса непосредственно перед началом ВАБК, через 1 ч после начала ВАБК и за 1 ч до операции.

Таким образом, через 1 ч после начала превентивной ВАБК выявили улучшение (p < 0,05) показателей насосной функции сердца, что выражалось в увеличении СИ с 2,56 ± 0,5 до 2,73 ± 0,6 л/мин/м² и ИУО с 31,4 ± 0,9 до 36,4 ± 1,1 мл/м² при одновременном уменьшении среднего АД с 94 ± 5 до 85 ± 6 мм рт. ст., среднего ДЛА с 23,9 ± 0,8 до 21,5 ± 0,9 мм рт. ст., ДЗЛА с 14,2 ± 0,7 до 12,3 ± 0,8 мм рт. ст., ИОПСС с 2841 ± 119 до 2330 ± 125 дин·сек·см⁻⁵·м².

Изменениям показателей центральной гемодинамики сопутствовало улучшение (p < 0,05) показателей систолической и диастолической функции ЛЖ (табл. 5). Увеличение (p < 0,05) ФИ ЛЖ с 34,2 ± 2,2 до 46,5 ± 2,7%, УО с 84 ± 4 до 94 ± 4 мл фоне уменьшения (p < 0,05) КДО (в среднем на 30 мл), КСО ЛЖ (в среднем на 33 мл), что указывало на улучшение насосной функции ЛЖ. Увеличение (p < 0,05) Е/А, уменьшение (p < 0,05) IVRT и DT отражало улучшение диастолической функции ЛЖ.

Позитивные изменения центральной гемодинамики и эхокардиографических показателей со-

Таблица 5

Влияние превентивной ВАБК на параметры центральной гемодинамики (n = 22)

| Показатель | Этапы исследования | | |
|--|--------------------|--------------------------------------|--|
| | До ВАБК | Через 1 ч после начала ВАБК | За 1 ч до операции на фоне ВАБК |
| АД ср., мм рт. ст. | 94 ± 5 | 85 ± 6* | 83 ± 7* |
| ЧСС, уд./мин | 73 ± 4 | 75 ± 5 | 73 ± 4 |
| ДПП, мм рт. ст. | 7,5 ± 0,8 | 7,2 ± 0,7 | 7,1 ± 0,8 |
| ДЛА ср., мм рт. ст. | 23,9 ± 0,8 | 21,5 ± 0,9* | 21,3 ± 0,8* |
| ДЗЛА, мм рт. ст. | 14,2 ± 0,7 | 12,3 ± 0,8* | 12,2 ± 0,8* |
| СИ, л/мин/м ² | 2,56 ± 0,5 | 2,73 ± 0,6* | 2,77 ± 0,8* |
| ИУО, мл/м ² | 31,4 ± 0,9 | 36,4 ± 1,1* | 37,9 ± 1,2* |
| ИОЛСС, дин·сек·см ⁻⁵ ·м ² | 298 ± 18 | 290 ± 19 | 283 ± 21 |
| ИОПСС, дин·сек·см ⁻⁵ ·м ² | 2841 ± 119 | 2330 ± 125* | 2200 ± 127* |
| ИУРЛЖ, г·м/уд./м ² | 36,2 ± 1,2 | 35,3 ± 1,3 | 33,1 ± 1,2 |
| ИУРПЖ, г·м/уд./м ² | 7,3 ± 0,6 | 7,4 ± 0,8 | 7,2 ± 0,7 |

Примечание. * – различие достоверно (p < 0,05) по сравнению с значением «до ВАБК».

хранились на протяжении всего периода предоперационной подготовки, проводимой в условиях ОРИТ. Исследование параметров ЦГД и ЭХОКГ, проведенное за 1 ч до операции, не выявило достоверного дальнейшего улучшения регистрируемых параметров по сравнению с этапом «через 1 ч после начала ВАБК» (табл. 6). Определение уровня proBNP продемонстрировало его снижение с 2214 ± 284 до 1193 ± 205 пг/мл, что также указывало на уменьшение степени напряжения миокарда ЛЖ. Большинство пациентов этой группы ($n = 15$) имело относительно удовлетворительное течение раннего послеоперационного периода, что выражалось в скором прекращении вспомогательного кровообращения (в среднем через 18–20 ч после операции), потребности в ведении незначительных доз инотропной поддержки (до 5 мкг/кг/мин) и сроках пребывания в ОРИТ не более 1 сут после операции. У 7 пациентов имело место «нестандартное» течение раннего послеоперационного периода, что проявлялось в более длительном нахождении в отделении реанимации (более 2 сут), невозможности отойти от поддержки ВАБК через сутки после операции, необходимости в применении высоких доз инотропных препаратов и вазопрессоров – допамин и/или добутамин более 7 мкг/кг/мин, адреналин и/или норадреналин более 50 нг/кг/мин. Продолжительность по-

слеоперационного применения ВАБК у этой группы пациентов составила 68 ± 9 ч, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – 87 ± 11 ч. Максимальная продолжительность послеоперационного применения кардиотонической терапии составила более 9 сут, наибольшая за время наблюдения дозировка допамина ($n = 4$) – $7,8 \pm 0,8$ мкг/кг/мин, добутамина ($n = 4$) – $7,6 \pm 0,9$ мкг/кг/мин, адреналина ($n = 5$) – 125 ± 17 нг/кг/мин. В этой группе 2 пациента умерли на 3-и и 5-е сут после операции в результате прогрессирования явлений сердечно-сосудистой недостаточности.

Столь разное течение раннего послеоперационного периода, как казалось на первый взгляд, в однородной группе больных (отсутствие различий в клинико-лабораторных показателях при предоперационном обследовании, в технике, методике и временных показателях самой операции) побудило нас провести более детальный анализ их исходных показателей центральной гемодинамики и данных других методов исследования. Таким образом, анализировались пациенты с превентивным применением ВАБК со «стандартным» и «нестандартным» течением раннего послеоперационного периода.

При сравнении данных предоперационных методов исследования (ЭХОКГ, радиоизотопных методов исследования, коронаровентрикулографии и др.) достоверно значимых различий получено не было. Однако при сравнительном анализе исходных показателей центральной гемодинамики были получены следующие данные (табл. 7).

Таблица 6

Эхокардиографические показатели систолической и диастолической функции левого желудочка до и во время превентивной ВАБК (n = 22)

| Этап / Показатель | До ВАБК | Через 1 ч после начала ВАБК | За 1 ч до операции на фоне ВАБК |
|----------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|
| ЛП, см | $4,9 \pm 0,4$ | $4,8 \pm 0,4$ | $4,8 \pm 0,5$ |
| КДР ЛЖ, см | $6,5 \pm 0,3$ | $6,1 \pm 0,4$ | $6,0 \pm 0,4$ |
| КСР ЛЖ, см | $5,2 \pm 0,3$ | $4,8 \pm 0,4$ | $4,7 \pm 0,4$ |
| КДО ЛЖ, мл | 232 ± 11 | $202 \pm 10^*$ | $195 \pm 12^*$ |
| КСО ЛЖ, мл | 141 ± 7 | $108 \pm 11^*$ | $102 \pm 12^*$ |
| УО, мл | 84 ± 4 | $94 \pm 4^*$ | $93 \pm 5^*$ |
| ФИ ЛЖ, % | $36,2 \pm 2,2$ | $46,5 \pm 2,7^*$ | $42,2 \pm 2,8^*$ |
| V max Peak E, см/сек | $52,6 \pm 3,1$ | $68,5 \pm 3,8^*$ | $73,4 \pm 3,6^*$ |
| V max Peak A, см/сек | $83,6 \pm 5,1$ | $71,2 \pm 4,9^*$ | $67,4 \pm 4,7^*$ |
| E/A | $0,71 \pm 0,10$ | $0,96 \pm 0,13^*$ | $1,08 \pm 0,14^*$ |
| IVRT, мсек | 116 ± 13 | $82 \pm 10^*$ | $80 \pm 11^*$ |
| DT, мсек | 223 ± 5 | $204 \pm 6^*$ | $201 \pm 8^*$ |

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «до ВАБК».

Таблица 7

Сравнительная характеристика исходных параметров ЦГД у пациентов с превентивной ВАБК со «стандартным» и «нестандартным» течением послеоперационного периода

| Показатели | «Стандартное» течение | «Нестандартное» течение |
|---|-----------------------|-------------------------|
| АД ср., мм рт. ст. | 92 ± 5 | 94 ± 8 |
| ЧСС, уд./мин | 72 ± 4 | 75 ± 7 |
| ДПП, мм рт. ст. | $7,3 \pm 0,7$ | $11,2 \pm 1,1^*$ |
| ДЛА ср., мм рт. ст. | $21,5 \pm 0,9$ | $24,5 \pm 1,4^*$ |
| ДЗЛА, мм рт. ст. | $12,2 \pm 0,8$ | $16,4 \pm 1,2^*$ |
| СИ, л/мин/м ² | $2,62 \pm 0,6$ | $2,33 \pm 0,7^*$ |
| ИУО, мл/м ² | $33,9 \pm 0,9$ | $30,4 \pm 1,1^*$ |
| ИОЛСС, дин·сек·см ⁻⁵ ·м ² | 291 ± 20 | 295 ± 23 |
| ИОПСС, дин·сек·см ⁻⁵ ·м ² | 2821 ± 121 | 2910 ± 132 |
| ИУРЛЖ, г-м/уд./м ² | $35,3 \pm 1,2$ | $34,2 \pm 1,5$ |
| ИУРПЖ, г-м/уд./м ² | $7,4 \pm 0,8$ | $7,2 \pm 0,9$ |

Примечание. * – различие достоверно ($p < 0,05$).

Таким образом, при сравнительном анализе исходных данных центральной гемодинамики было выявлено достоверное различие ($p < 0,05$) показателей ДПП, ДЛА ср., ДЗЛА, СИ, ИУО. Причем в группе со «стандартным» течением раннего послеоперационного периода были ниже показатели ДПП ($7,3 \pm 0,7$ мм рт. ст.), ДЛА ср. ($21,5 \pm 0,9$ мм рт. ст.), ДЗЛА ($12,2 \pm 0,8$ мм рт. ст.) и выше СИ ($2,62 \pm 0,6$ л/мин/м²), ИУО ($33,9 \pm 0,9$ мл/м²) по сравнению с пациентами с «нестандартным» течением: ДПП ($11,2 \pm 1,1$ мм рт. ст.), ДЛА ср. ($24,5 \pm 1,4$ мм рт. ст.), ДЗЛА ($16,4 \pm 1,2$ мм рт. ст.), СИ ($2,33 \pm 0,7$ л/мин/м²), ИУО ($30,4 \pm 1,1$ мл/м²). Исходя из полученных данных, были выявлены дополнительные факторы риска реконструктивных операций при аневризмах ЛЖ, наличие которых, несмотря на использование превентивной ВАБК, может приводить к развитию тяжелой послеоперационной миокардиальной дисфункции, лечение которой сопровождается не только высокой летальностью, но и большими экономическими затратами.

Были выделены дополнительные факторы риска развития тяжелой сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, среди которых первостепенную роль играют исходные значения СИ, ДПП, ДЗЛК.

Гемодинамическими и эхокардиографическими показателями для изолированного применения ВАБК могут являться следующие показатели: ДПП < 10 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст., СИ > 2,5 л/мин/м².

При наличии следующих параметров ЦГД: ДПП > 10 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м² в связи с высоким риском неблагоприятного течения послеоперационного периода остро встает вопрос в необходимости применения дополнительных методов превентивной подготовки с целью улучшения результатов хирургии аневризм сердца. Одним из возможных способов улучшения сократительной способности миокарда помимо методов вспомогательного кровообращения является медикаментозная поддержка.

Учитывая мировые данные о положительном влиянии на миокард, и соответственно, на показатели центральной гемодинамики, несимпатомиметического кардиотоника пролонгированного действия левосимендана (ЛС) (группа кальциевых синтетизаторов), был проведен анализ применения данного препарата у пациентов, оперированных по поводу постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Гемодинамическими и эхокардиографическими показателями для сочетанного превентивного использования ВАБК и левосимендана являлись выявленные дополнительные факторы риска: ДПП > 10 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м².

В нашем исследовании данная методика предоперационной подготовки была применена у 12 больных. Для выявления статистических закономерностей у этих пациентов другие кардиотонические препараты не использовали. В качестве контрольной группы выступили 22 пациента с аналогичными гемодинамическими и эхокардиографическими параметрами, у которых применили только ВАБК как лечебную меру предоперационной подготовки.

Таблица 8

Оценка влияния ВАБК и левосимендана на показатели центральной гемодинамики во время предоперационной подготовки в группе пациентов высокого риска

| Показатель | Этапы исследования | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| | До начала предоперационной подготовки | За 1 ч до операции |
| АД ср., мм рт. ст. ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 91 ± 5 94 ± 5 | 74 ± 3*≠ 83 ± 7 |
| ЧСС, уд./мин ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 82 ± 4 73 ± 4 | 87 ± 5 73 ± 4 |
| ДПП, мм рт. ст. ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 12,3 ± 1,2 7,5 ± 0,8 | 9,1 ± 0,9* 7,1 ± 0,8 |
| ДЛА ср., мм рт. ст. ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 26,5 ± 1,9 23,9 ± 0,8 | 21,2 ± 1,5* 21,3 ± 0,8 |
| ДЗЛА, мм рт. ст. ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 16,8 ± 0,8 14,2 ± 0,7 | 13,2 ± 1,2* 12,2 ± 0,8* |
| СИ, л/мин/м ² ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 2,23 ± 0,2 2,56 ± 0,5 | 2,62 ± 0,1* 2,77 ± 0,8 |
| ИУО, мл/м ² ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 27,9 ± 1,3 31,4 ± 0,9 | 33,9 ± 1,5* 37,9 ± 1,2 |
| ИОЛСС, дин·сек·см ⁻⁵ ·м ² ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 289 ± 23 269 ± 27 | 147 ± 18*≠ 283 ± 21 |
| ИОПСС, дин·сек·см ⁻⁵ ·м ² ВАБК + ЛС (n = 12) только ВАБК (n = 22) | 2956 ± 149 2841 ± 119 | 1908 ± 133*≠ 2200 ± 177* |

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) в пределах одной группы; ≠ – достоверность различия ($p < 0,05$) между группами в пределах одного этапа наблюдения.

Продолжительность предоперационного введения ЛС составила $17,4 \pm 0,7$ ч. Как в основной группе (ВАБК + ЛС), так и в контрольной предоперационной подготовке привела к улучшению насосной

функции сердца, что проявилось увеличением ($p < 0,05$) СИ, ИУО, уменьшением ЗДЛА. По сравнению с контрольной группой (только ВАБК) в основной группе (ВАБК + ЛС) выявлены более низкие ($p < 0,05$) значения ИОЛСС и ИОПСС на этапе «за 1 ч до операции», что связано с вазодилатирующим воздействием левосимендана. ЭХОКГ-исследование показало, что сочетанное применение ВАБК и ЛС сопровождалась достоверно более высоким приростом ФИ ЛЖ (табл. 9).

Необходимость в использовании дополнительной кардиотонической и вазопрессорной терапии в основной группе (ВАБК + ЛС) была значительно меньше, чем в группе пациентов с изолированной предоперационной ВАБК, и при этом дозировки препаратов были достоверно ниже ($p < 0,05$). Данные приведены в табл. 10.

В группе пациентов с изолированным применением ВАБК чаще использовались препараты с преимущественно инотропным действием (адреналин, добутамин), тогда как у больных с сочетанным использованием ВАБК с левосименданом чаще применялись средства с преимущественно вазопрессорным воздействием (допамин, норадреналин).

Данные представлены на рисунке.

Летальность в основной группе пациентов (ВАБК + ЛС), в отличие от контрольной, отсутствовала. Практически все больные имели неосложненное течение раннего послеоперационного периода, что выражалось в применении ВАБК не более суток после операции, отсутствии потребности во введении высоких доз инотропной поддержки и нахождении пациента в отделении реанимации не более 1–2 сут после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические постинфарктные аневризмы ЛЖ, являющиеся осложненной формой течения ишемической болезни сердца, являются одной из сложных и до конца не решенных проблем медицины. Несмотря на все успехи современной кардиохирургии, продолжаются дискуссии по поводу определения возможности оптимального способа восстановления геометрии ЛЖ при тех или иных вариантах аневризм ЛЖ [3–5], а в отдельных случаях и целесообразности хирургического лечения ввиду тяжести состояния пациента и большого объема поражения миокарда. Активное внедрение и использование методов вспомогательного кровообращения в сердечной хирургии позволило в последнее время проводить реконструктивные операции у пациентов, ранее рассматривавшихся только как кандидаты на трансплантацию сердца. Успехи современной фармакологии позволяют нам надеяться на дальнейшее расширение числа пациентов, которым

Таблица 9

Влияние предоперационного сочетанного применения левосимендана и ВАБК на эхокардиографические показатели у группы пациентов высокого риска

| Показатель \ Этап | До ВАБК и левосимендана | За 1 ч до операции |
|----------------------|-------------------------|--------------------|
| ЛП, см | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 5,1 ± 0,4 | 4,9 ± 0,5 |
| только ВАБК (n = 22) | 4,9 ± 0,4 | 4,8 ± 0,5 |
| КДР ЛЖ, см | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 6,7 ± 0,4 | 6,3 ± 0,3 |
| только ВАБК (n = 22) | 6,5 ± 0,3 | 6,0 ± 0,4 |
| КСР ЛЖ, см | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 5,4 ± 0,5 | 5,0 ± 0,3 |
| только ВАБК (n = 22) | 5,2 ± 0,3 | 4,7 ± 0,4 |
| КДО ЛЖ, мл | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 251 ± 14 | 218 ± 11 |
| только ВАБК (n = 22) | 233 ± 11 | 195 ± 12 |
| КСО ЛЖ, мл | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 168 ± 12 | 117 ± 14* |
| только ВАБК (n = 22) | 141 ± 7 | 102 ± 12 |
| УО, мл | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 82 ± 7 | 101 ± 9* |
| только ВАБК (n = 22) | 84 ± 4 | 93 ± 5 |
| ФИ ЛЖ, % | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 32,7 ± 2,4 | 41,9 ± 2,5* |
| только ВАБК (n = 22) | 36,2 ± 2,2 | 42,2 ± 2,2 |
| V max Peak E, см/сек | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 49,3 ± 4,5 | 62,4 ± 4,0* |
| только ВАБК (n = 22) | 52,6 ± 3,1 | 73,3 ± 3,6* |
| V max Peak A, см/сек | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 78,6 ± 5,2 | 72,3 ± 4,8 |
| только ВАБК (n = 22) | 83,6 ± 5,1 | 67,4 ± 4,7 |
| Е/А | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 0,62 ± 0,15 | 0,86 ± 0,13 |
| только ВАБК (n = 22) | 0,71 ± 0,1 | 1,08 ± 0,14 |
| IVRT, мсек | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 110 ± 12 | 92 ± 17 |
| только ВАБК (n = 22) | 116 ± 13 | 80 ± 11 |
| DT, мсек | | |
| ВАБК + ЛС (n = 12) | 219 ± 9 | 203 ± 12 |
| только ВАБК (n = 22) | 223 ± 5 | 201 ± 8 |

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$).

будет возможно выполнение данных операций с хорошими результатами.

В нашем исследовании представлен опыт хирургического лечения аневризм ЛЖ за период с 1998-го по 2009 год.

Обследование пациентов с аневризмами ЛЖ, включающее в себя помимо рутинных при данной патологии методов, таких как эхокардиография и коронарная ангиография, также дополнительные методы диагностики: определение уровня маркеров сердечной недостаточности BNP и nt-proBNP, зондирование полостей сердца с помощью катетера

Таблица 10

Влияние ВАБК и левосимендана на кардиотоническую и вазопрессорную терапию в раннем постперфузионном и послеоперационном периодах у пациентов высокого риска

| | Стоп ИК | Конец операции | После операции | | | |
|---|-----------|----------------|----------------|------------|------------|------------|
| | | | 3 ч | 6 ч | 12 ч | 18 ч |
| Допамин + добутамин ВАБК + ЛС (n = 12) | 6,6 ± 0,5 | 6,2 ± 0,4 | 5,2 ± 0,5 | 5,0 ± 0,3* | 4,9 ± 0,4* | 4,1 ± 0,4* |
| только ВАБК (n = 22) | 8,9 ± 0,4 | 8,5 ± 0,5 | 8,3 ± 0,4 | 8,1 ± 0,5 | 7,9 ± 0,4* | 6,4 ± 0,3 |
| Адреналин ВАБК + ЛС (n = 12) | 27 ± 9 | 22 ± 5 | 18 ± 9 | 16 ± 6 | 0 | 0 |
| только ВАБК (n = 22) | 42 ± 6 | 38 ± 7 | 32 ± 7 | 29 ± 6 | 27 ± 4 | 22 ± 6 |
| Норадреналин ВАБК + ЛС (n = 12) | 45 ± 7 | 38 ± 8 | 33 ± 6 | 28 ± 10 | 14 ± 5 | 0 |
| только ВАБК (n = 22) | 31 ± 5 | 22 ± 4 | 18 ± 3 | 10 ± 4 | 0 | 0 |

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) между группами в пределах одного этапа наблюдения.

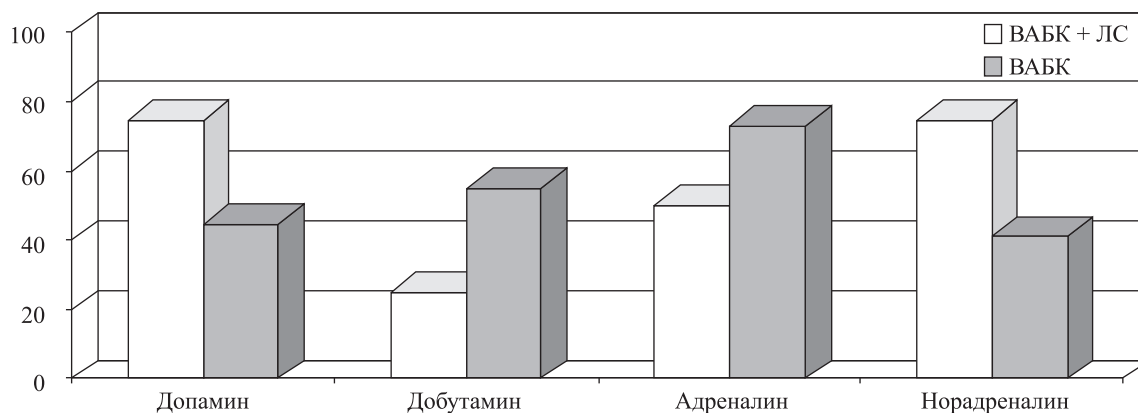


Рис. Частота применения допамина, добутамина, адреналина и норадреналина в постперфузионном периоде

Свана–Ганса, радиоизотопной диагностики, проведение МР-томографии сердца, позволяет наиболее полно оценить степень и тяжесть поражения сердца и тем самым определить оптимальную тактику лечения данной категории больных.

В нашем исследовании на основании анализа неблагоприятного течения постперфузионного и/или раннего послеоперационного периода были определены предикторы развития острой сердечной недостаточности у больных, которым была выполнена операция резекции аневризмы ЛЖ в сочетании с различными видами вентрикулопластики. Такими факторами, по нашему мнению, являются возраст старше 55 лет, ФИ ЛЖ по данным ЭХО-КГ менее 40%, ФВ ЛЖ по данным радиоизотопной сцинтиграфии миокарда менее 30%, КДД ЛЖ более 17 мм рт. ст.

Определение уровня маркеров сердечной недостаточности (BNP и nt-proBNP), по нашему мнению, является обязательным у больных с низкой сократительной способностью ЛЖ (ФВ ЛЖ ниже 40%), так как повышение этих показателей свыше 1000 пг/мл может свидетельствовать об имеющейся тяжелой миокардиальной дисфункции, и являть-

ся одним из предикторов развития выраженной сердечной недостаточности в послеоперационном периоде.

Исходя из материалов данной работы, с целью улучшения результатов хирургического лечения пациентов с высоким риском развития острой сердечной недостаточности в постперфузионном периоде и соответственно имеющими высокий риск этого вмешательства, были предложены методы предоперационной подготовки, которые бы позволили улучшить эти результаты, снизить летальность и сроки пребывания больного в отделении реанимации и тем самым уменьшить экономические потери, возникающие при послеоперационном лечении этих пациентов.

Первоначально у пациентов с выявленными предоперационными факторами риска в качестве превентивной подготовки нами был использован метод вспомогательной поддержки кровообращения – внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), которая показала свою значительную эффективность, прежде всего в показателе госпитальной летальности, который снизился с 61% (при постперфузионном использовании ВАБК)

до 9% (превентивная ВАБК). При детальном анализе пациентов с неэффективностью превентивной ВАБК были выявлены дополнительные гемодинамические факторы риска, определяемые с помощью зондирования полостей сердца катетером Свана–Ганса, среди которых стоит выделить ДПП > 10 мм рт. ст., ЗДЛА > 15 мм рт. ст., СИ $< 2,5$ л/мин/м².

В качестве дополнительного метода предоперационной подготовки у этой категории пациентов помимо метода вспомогательного кровообращения нами была использована фармакологическая поддержка кровообращения с помощью препарата левосимендан. Данный способ (ВАБК + левосимендан) предоперационной подготовки был использован у 12 пациентов из группы риска. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии данного метода подготовки на показатели центральной гемодинамики, которые выражались в увеличении сердечного индекса (с $2,23 \pm 0,2$ до $2,62 \pm 0,1$ л/мин/м²), снижении ДЗЛК (с $16,8 \pm 0,8$ до $13,2 \pm 1,2$ мм рт. ст.), уменьшении давлений наполнения камер сердца, а также улучшении показателей сократительной способности ЛЖ по данным ЭХО-КГ, которое выражалось в увеличении ФВ ЛЖ (с $32,7 \pm 2,4$ до $41,9 \pm 2,5$), уменьшении КДО ЛЖ (с 251 ± 14 до 218 ± 11 мл), увеличении УО (с 82 ± 7 до 101 ± 9 мл). Конечным результатом предложенного способа предоперационной подготовки явилось отсутствие летальности в этой группе пациентов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, предложенный алгоритм и методы предоперационного обследования пациентов позволяют наиболее полно оценить степень и выраженность поражения как собственно миокарда ЛЖ, так и вытекающих из этого нарушений показателей центральной гемодинамики. Исходя из полученных данных, при выявлении предикторов риска хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ определена наиболее рациональная тактика предоперационной подготовки пациентов, включающая в себя либо изолированное применение методов вспомогательного кровообращения – ВАБК,

либо сочетание ВАБК с фармакологической поддержкой левосименданом.

Предложенные пути оптимизации результатов хирургического лечения пациентов с постинфарктными аневризмами ЛЖ позволили добиться удовлетворительных результатов в их лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Е., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. 2000. № 1516. С. 622–626.
2. Алишба Я.М., Мовсесян Р.А., Коваленко О.А., Мусин Д.Е., Крымков К.В., Ахмедова М.Ф. Отдаленные результаты геометрической реконструкции левого желудочка в сочетании с реваскуляризацией миокарда // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2007. № 29. С. 31–37.
3. Михеев А.А., Кранин Д.Л., Залесов В.Г. Дифференциальный подход к выбору метода хирургического лечения пациентов с постинфарктными аневризмами с низкой сократительной функцией левого желудочка сердца // Четвертый Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. М., 1998.
4. Шевченко Ю.Л., Борисов И.А., Попов Л.В. и др. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм левого желудочка // Восьмой Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. М., 2002. С. 81.
5. Чернявский А.М., Караськов А.М., Марченко А.В. и др. Предоперационное моделирование оптимального объема левого желудочка при хирургической реконструкции постинфарктных аневризм сердца // Грудная и серд.-сосуд. хир. 2000. № 2. С. 24–28.
6. Filsoufi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J., Adams D.H. Excellent results of contemporary coronary artery bypass grafting with systematic application of modern perioperative strategies // Heart Surg Forum. 2007. Vol. 10 (5). P. 349–356.
7. Hernandez A.F., Velazquez E.J., Dullum M.K., O'Brien, S.M., Ferguson T.B., Peterson E.D. Contemporary performance of surgical ventricular restoration procedures: data! from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database // Am. Heart J. 2006. P. 1–6.
8. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 977–982.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕПАТОЦИТОВ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

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

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

Перед выполнением трансплантации печени для коррекции и лечения тяжелой печеночной недостаточности предложено несколько способов применения гепатоцитов: в экстракорпоральных устройствах, а также путем трансплантации гепатоцитов и имплантируемых модулей, созданных на основе тканевой инженерии. Способность здоровых и устойчивых к болезням гепатоцитов осуществлять свою функцию может позволить пациентам с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени стабилизировать свое состояние и дождаться донорского органа. В предлагаемом обзоре суммированы результаты экспериментальной и клинической терапии болезней печени методом трансплантации гепатоцитов.

Ключевые слова: трансплантация гепатоцитов, болезни печени.

TRANSPLANTATION OF HEPATOCYTES AS THE METHOD OF TREATMENT OF LIVER FAILURE: EXPERIMENTAL AND CLINICAL EXPERIENCE

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

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

For correction and treatment of liver failure before liver transplantation were proposed severe methods such as: extracorporeal devices, transplantation of hepatocytes and implanted tissue-engineering units. The function of healthy hepatocytes presumes to stabilize the state of patients with chronic liver diseases and to wait a donor organ transplantation. In this review the results of experimental and clinical therapy of liver diseases by method of hepatocyte transplantation were summarized.

Key words: hepatocyte transplantation, liver diseases.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, наметилась четкая тенденция роста заболеваемости, обусловленной необратимым поражением печени. Так, в мире количество больных с печеночной недостаточностью (ПН) уже достигает почти двух миллионов человек и продолжает расти, при этом использование стандартных терапевтических приемов не позволяет достичь удовлетворительных результатов. Смертность от ПН сохраняется на высоком уровне и достигает 70–90% при острой ПН [1–2]. Высокая смертность среди людей молодого и трудоспособного возраста, недостаточная эф-

фективность известных методов лечения требует их усовершенствования и разработки новых, патогенетически обоснованных способов детоксикации и нормализации обменных процессов [3].

Исследование современной литературы по лечению ПН показало, что трансплантация печени остается основным методом лечения, приводящим к выраженному клиническому эффекту с полной социальной реабилитацией больного [4]. Однако на пути расширенного осуществления этих операций в клиниках мира стоит непреодолимое препятствие – повсеместный и возрастающий дефицит донорских органов, а количество пациентов, находящихся в

Статья поступила в редакцию 14.09.10 г.

Контакты: Шагидулин Марат Юнусович, к. м. н., доцент, зав. отделом экспериментальной трансплантологии и искусственных органов.

Тел. 8-921-935-51-91, **e-mail:** dr.shagidulin@mail.ru

листе ожидания и нуждающихся в пересадке печени, продолжает расти [5]. И даже несмотря на постоянное увеличение количества трансплантаций печени за счет расширения селекционных критериев для доноров [6], количество умерших пациентов, так и не дождавшихся донорского органа, продолжает расти. Смертность в листе ожиданий у реципиентов печени достигает 15–25% [7].

Все это послужило основанием для поиска и разработки новых, альтернативных методов лечения ПН. Большое количество проведенных исследований в последние три десятилетия и недавние клинические исследования позволяют предположить, что трансплантация гепатоцитов (ТГ) полностью дифференцированных клеток может быть эффективной при лечении метаболических болезней печени и лечении ПН; метод ТГ может быть также использован как «мост» перед трансплантацией печени [8–11].

Наиболее удовлетворительные результаты получены при ТГ человека, так как пересаженные гепатоциты берут на себя функции поврежденной печени до того момента, пока не будет пересажена печень. В некоторых случаях ТГ стимулирует такой высокий уровень регенерации печени, что позволяет обойтись без трансплантации печени. На основании данных литературы и анализа полученных результатов можно констатировать: метод ТГ может быть эффективен при условии высокой жизнеспособности и метаболической активности качественных полученных человеческих гепатоцитов [12–17].

Определение показаний для ТГ, четкий отбор реципиентов для лечения методом клеточной трансплантации; качественное получение донорских органов; регламентирование процедур выделения, обработки, консервации, и имплантации гепатоцитов – вот необходимые условия для успешного применения этого метода коррекции и лечения ПН в клинике.

У метода ТГ для коррекции и лечения ПН есть несколько практических и теоретических преимуществ перед трансплантацией печени: техническая простота, доступность, безопасность, эффективность, меньшая летальность, минимальное количество осложнений, более низкая себестоимость (относительная дешевизна). Кроме того, изолированные гепатоциты могут длительно сохраняться (методом замораживания), что позволяет проводить трансплантацию клеточного материала в плановом порядке и повторно [14]. Причем один донорский орган может потенциально обеспечить клеточным материалом нескольких пациентов. Имеется также возможность проведения генной инженерии для пролонгированной регуляции специфических функций и жизнеспособности гепатоцитов *in vitro*, а также для иммуномодуляции этих клеток и последующей трансплантации без иммуносупрессии, по-

добно трансплантации аутологичных гепатоцитов [18–21].

Другим потенциальным преимуществом использования гепатоцитов является возможность создания иммортализованной (*immortal*) гепатоцитарной клеточной линии [20].

Метод получения изолированных гепатоцитов был разработан в середине 60-х годов прошлого столетия Howard et al. Для этого использовалась комбинированная механическая и ферментативная техника изоляции. Впоследствии эта методика в 1969 г. была модифицирована Berry и Friend [21], а в 1976 г. – Seglen [22].

Была стандартизирована перфузионная техника для получения гепатоцитов; определены требования, при которых источником получения клеточного материала могут служить донорские органы [12, 22, 23].

В настоящее время для выделения гепатоцитов используется двухэтапная перфузионная техника с использованием коллагеназы [28]; также предложена трехэтапная и четырехэтапная методика изоляции гепатоцитов [25].

ИСТОЧНИКИ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

А. Гепатоциты взрослых доноров.

В большинстве экспериментальных и клинических исследований при ТГ использовались взрослые гепатоциты [17, 18].

Для клинического применения гепатоциты были изолированы/выделены из печени пациентов (аутологичные) или из донорской печени, которая в силу ряда причин не использовалась для трансплантации, например из-за длительной ишемии или чрезмерного жирового гепатоза. Другими потенциальными источниками клеточного материала являются: печень, полученная от доноров с небующим сердцем; маргинальные трансплантаты (выраженный стеатоз, травма печени); IV сегмент (с хвостатой долей или без нее) [15]; часть печени, полученной при split-технике, в которой печень используется для двух и более реципиентов [26].

Б. Фетальные гепатоциты.

У фетальных гепатоцитов существует несколько характеристик, которые позволяют использовать их в качестве оптимального донорского материала, в частности их способность к чрезвычайно высокой пролиферации [27, 28]. Однако использование этого ресурса в клинике ограничено и требует дальнейшей комплексной систематической оценки, включая решение этических и юридических проблем.

В. Ксеногенные гепатоциты.

Ксеногенная ТГ может стать альтернативой аллогенной ТГ. Проведенные в нескольких центрах

клинические исследования по лечению острой и хронической ПН, метаболических нарушений методом ксеногенной ТГ (свинных, кроличьих, собачьих) показали обнадеживающие результаты. Однако риск передачи таких заболеваний, как зоонозы, вирусные инфекции, иммуногенность, сдерживает широкое применение этого метода в клинической практике. Для преодоления проблемы иммунизации реципиента были предложены: техника инкапсуляции ксеногенных гепатоцитов, ультрафиолетовое облучение клеточного материала, позволяющие снизить иммуногенез трансплантатов *in vivo* [10].

Г. Иммутизированные гепатоциты.

Получение длительно живущей (иммутизированной) клеточной линии гепатоцитов является весьма привлекательной идеей, так как позволяет получить непрерывно культивируемую гепатоцитарную клеточную линию с сохранением большей части характеристик дифференцированного гепатоцита в неограниченном количестве [12, 19, 20]. В настоящее время биологическая безопасность пересадки иммутизированных гепатоцитов людям находится в процессе изучения, так как должны быть проведены исследования, позволяющие полностью исключить онкогенность пересаживаемого материала [19].

Д. Генетически модифицированные аутологичные гепатоциты.

Генетическая инженерия уже позволяет исправлять такую врожденную патологию, как семейная гиперхолестеролемиа [29].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОПЫТ

Концепция лечения ПН методом ТГ была высказана еще в 1967 г. Eiseman [30]. Первые попытки лечения ПН методом ТГ в эксперименте на животных выполнены Berry [21], а первая ТГ крысе с экспериментальной моделью синдрома Crigler–Najjar была произведена около 30 лет тому назад. Гепатоциты были пересажены гетеротопически и поддержку поврежденной печени обеспечивали на протяжении 48 ч [15].

Позже изолированные гепатоциты были пересажены крысам с индуцированной ПН, и также получен положительный клинический эффект [31]. На животных моделях были доказаны: возможность длительного выживания, пролиферации и метаболической активности пересаженных гепатоцитов [8]; возможность коррекции и лечения ПН; возможность длительной коррекции метаболических заболеваний печени [13].

На первых этапах разработки метода ТГ были отработаны протоколы введения изолированных гепатоцитов: в печень, в портальную вену, почку, под капсулу почки, легкое, поджелудочную железу, под

кожу, брюшную полость [12, 23, 32, 33]. Введение в брюшную полость позволяет вводить большее количество гепатоцитов, но не обеспечивает адекватной васкуляризации пересаженных клеток и их длительного функционирования, а также не создает каркас для прикрепления гепатоцитов. Все это приводит к ранней гибели пересаженных гепатоцитов. Для длительного выживания гепатоцитов, пересаженных в брюшную полость, был предложен метод инкапсулирования, или покрытия клеточного материала коллагеном [32].

Введение же гепатоцитов в печень имеет ряд преимуществ. Донорские гепатоциты:

- контактируют с гепатоцитами и непаренхиматозными клетками реципиента, секреторными пептидами;
- находятся в непосредственной близости с паракринными факторами;
- имеют возможность секретировать желчь в желчеотводящую систему реципиента;
- могут оставаться жизнеспособными и функционирующими в течение всего времени их существования.

Одним из главных факторов, ограничивающих технологию внутрипортального или внутриселезеночного введения гепатоцитов является недостаточное количество жизнеспособных клеток, которое может быть введено в эти органы без осложнений [12].

Независимо от места введения трансплантированные донорские изолированные гепатоциты сохраняют жизнеспособность короткий промежуток времени из-за отсутствия адекватных условий для их прикрепления и неоваскуляризации. Для того чтобы добиться длительного выживания и улучшения функции имплантированных изолированных гепатоцитов, для их прикрепления стали применять биологически совместимые матриксы. Вначале использовали двухмерные матриксы, позволяющие сосудам реципиента врастать в имплантируемые конструкции с гепатоцитами, таким образом интегрируя конструкцию с окружающими тканями [34]. С развитием новых технологий в качестве «носителей» клеточного материала стали использовать 3-мерные матриксы [35]. На следующем этапе развития метода ТГ стали активно использовать новые биосовместимые и биорезорбируемые материалы [36–38]. Применение ТГ на полимерных биосовместимых и биорезорбируемых матриксах снизило опасность возникновения осложнений (портальной гипертензии, легочной эмболии и др.) [39].

В настоящее время в имплантируемые биорезорбируемые конструкции кроме клеточного материала стали вводить различные биологические факторы, стимулирующие клеточную пролиферацию, дифференцирование, рост и т. д. [39].

С целью восстановления функций поврежденной печени продолжают интенсивные исследования по использованию прогениторных клеток печени и генной инженерии [40].

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования четко свидетельствуют об эффективности метода ТГ для лечения ряда заболеваний печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Последние 10–15 лет благодаря прогрессу в области биотехнологии, молекулярной и клеточной биологии мощное развитие получила клеточная и тканевая инженерия, а в клинической практике особое внимание стали уделять совершенствованию перспективного метода ТГ для лечения ПН и стабилизации и подготовки реципиентов на трансплантацию печени [10].

ТГ (как нормальных, так и генетически модифицированных) может быть использована для коррекции и лечения ряда врожденных нарушений функций печени, ПН различной этиологии, гиперхолестеролемии, острой дислипидемии и др. [13] (табл. 1).

применению метода ТГ для лечения больных с острой или хронической ПН, коррекции метаболических дефектов или поддержки функции печени перед трансплантацией печени («мост» к трансплантации) [8, 14, 17].

Применение метода трансплантации гепатоцитов (взрослых) для лечения метаболических болезней печени

ТГ при наследственных метаболических дефектах у детей – одна из немногих клеточных технологий, реально применяемых в клинике.

Врожденными нарушениями метаболизма страдают приблизительно 1 из 900 новорожденных. Первые попытки коррекции и лечения метаболических нарушений печени методом ТГ были выполнены с использованием генетически модифицированных аутологичных гепатоцитов у пяти пациентов с семейной гиперхолестеролемией.

Имеются сообщения о лечении методом аллогенной ТГ пациентов с дефицитом орнитин транскарбамилазы, дефицитом альфа-1-антитрипсина, с нарушением накопления гликогена I типа, синдромом Crigler–Najjar I типа, болезнью Вильсона–Коновалова, дефектом пероксисом, различными нарушениями обмена мочевины и гликогена, нарушениями свертывания крови [18, 26, 41].

Во всех этих наблюдениях применялась стандартная иммуносупрессивная терапия с использованием такролимуса и стероидов.

В 1998 г. Fox et al. опубликовали данные об успешном лечении синдрома Crigler–Najjar I типа в клинике [42]. После ТГ уровень билирубина снизился и оставался сниженным в течение 9–18 мес.

Pietrosi с соавт. (2009) проанализировали опыт лечения методом ТГ 27 детей с врожденными нарушениями метаболизма [27, 41, 42]. Среди этих пациентов наряду с детьми с нарушением цикла мочевины у троих был дефицит орнитин транскарбамидазы; а одна пациентка (девочка 3,5 года), страдающая дефицитом аргининсукцинатазы, во время курса лечения получила в общей сложности $4,7 \times 10^9$ гепатоцитов за 11 введений. Всем пациентам гепатоциты вводились через портальную или пупочную вены. Анализируя результаты лечения, автор отмечает, что у 9-летнего ребенка с синдромом Crigler–Najjar I типа отмечено 50% сокращение уровня билирубина после ТГ. Спустя 2 года уровень билирубина вернулся к предтрансплантационным значениям, несмотря на жизнеспособность привитых аллогенных гепатоцитов [44]. Пяти пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеролемией были пересажены аутологичные, генетически модифицированные гепатоциты, которым *ex vivo* был трансдуцирован низкой плотности липопроте-

Таблица 1

Заболевания печени, поддающиеся лечению методом трансплантации гепатоцитов

| Болезни печени | Нозологические формы |
|------------------------------------|---|
| Генетические нарушения | Болезнь Вильсона–Коновалова Дефицит α 1-антитрипсина Эритропоэтическая протопорфирия Липидозы (болезнь Нимана–Пика) Тирозинемия I типа |
| Состояния метаболического дефицита | Конгенитальная гипербилирубинемия Семейная гиперхолестеролемия Синдромы гипераммонемии Дефекты метаболизма углеводов Оксалозы |
| Приобретенные нарушения | Острая печеночная недостаточность Хронические вирусные гепатиты Циррозы и печеночная недостаточность |
| Нарушения свертывания крови | Гемофилия А Дефицит IX фактора |
| Иммунные нарушения | Наследственная ангиоэдема |

Начиная с 1992 г. и до настоящего времени было проведено несколько серьезных исследований по

ин ген-рецептор. У троих из 5 было отмечено более чем 20% сокращение холестерина на протяжении 28 мес. после ТГ [43].

Murasa M. с соавт. (2002) сообщили об успешном лечении методом ТГ дефицита VII фактора свертывания. Гепатоциты выделяли по методу Mitry [41] из сегментов печени 3 донорских органов, совместимых по АВО и не пригодных для трансплантации. Клетки использовали немедленно или подвергали кратковременному криохранению. Гепатоциты вводили в дозах 1 и 2 млрд через катетер, установленный в нижней брыжеечной вене. Иммуносупрессия включала метилпреднизолон (затем преднизолон) и такролимус. Метаболическая коррекция наблюдалась с первых дней после введения клеток и проявлялась в постепенном повышении концентрации фактора VII в плазме и в снижении дозы рекомбинантного фактора.

Dhawan A. с соавт. (2004, 2006) сообщили об успешном лечении 3 пациентов с дефицитом VII фактора свертывания. В результате произведенной ТГ было получено 80% сокращение экзогенного VII фактора на протяжении 6 мес. [41].

У двух детей с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом ТГ не привела к клиническому улучшению. Неудовлетворительный результат ТГ может быть объяснен выраженным фиброзом печени, который был выявлен при трансплантации печени этим пациентам [41].

Двенадцати пациентам, которым в качестве «моста» выполнена ТГ, впоследствии выполнена трансплантация печени (табл. 2).

Применение метода трансплантации гепатоцитов для лечения острой печеночной недостаточности

Пациенты с фульминантной ПН имеют самую высокую летальность, находясь в листе ожидания, так как предполагаемая выживаемость при использовании всех современных методов консервативной терапии составляет всего 10%.

ТГ может потенциально снять явления острой ПН, поддержать функцию печени до восстановления (регенерирования) собственной печени или дождаться поступления подходящего донорского органа. Nabibullah с соавт. (1994) опубликовали результаты лечения 10 пациентов путем введения фетальных гепатоцитов (в кол-ве 60×10^6 /кг веса тела интраперитонеально через диализный катетер). У троих из 10 отмечено восстановление неврологического статуса, понижение аммиака и уровня билирубина наступило спустя 48 ч после ТГ. Осложнений во время процедуры не наблюдалось [44].

Pietrosi с соавт. (2009) проанализировали опыт лечения 22 пациентов с острой ПН. Среди этих пациентов, которые были пролечены методом ТГ (табл. 3),

у 11 введение гепатоцитов произведено через селезеночную артерию, у 9 – через портальную вену, у 2 – через портальную вену и селезеночную артерию. У 9 пациентов был полный возврат заболевания (7 из них произведена ОТП). 2 пациента с вирусом herpes simplex и один с гепатитом В умерли [17, 45].

Strom et al. (1997) 5 пациентам с острой ПН произвел трансплантацию аллогенных гепатоцитов (10^7) в селезенку. Все 5 пациентов дожили до трансплантации печени в отличие от 4 пациентов контрольной группы со стандартной терапией, которые не дожили до пересадки [47].

Таблица 2

Трансплантация гепатоцитов (взрослых) при метаболических нарушениях печени

| Патология | Пациенты (27) | Количество жизнеспособных ¹ клеток | Результат (умерло/ОТП) |
|--|---------------|---|------------------------|
| Нарушение цикла мочевины (OTC/ASL/ASS:5/1/1) | 7 | $1,9-4 \times 10^9$ | 1/4 |
| Синдром Crigler-Najjar I типа | 6 | $1,5-7,5 \times 10^9$ | -/3 |
| Гиперхолестеролемиа | 5 | $1,0-3,2 \times 10^9$ | -/- |
| Дефицит фактора VII свертывания | 3 | $1,1-2,2 \times 10^9$ | -/2 |
| Другие ² | 6 | $3,2-7,5 \times 10^9$ | -/3 |

Примечание. ¹ В 5 случаях было выполнено несколько введений клеточного материала; одному пациенту произведено 18 введений клеточного материала. ² Гликогеноз I типа 1 (n = 2); др. метаболические заболевания (n = 1); прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (n = 2); дефицит α 1-антитрипсина (n = 1).

Таблица 3

Трансплантация гепатоцитов (взрослых) при фульминантных повреждениях печени

| Патология | Пациенты | Количество жизнеспособных клеток | Результат (умерло/живые/ОТП) |
|--|----------|--------------------------------------|------------------------------|
| Фульминантная печеночная недостаточность | 22 | | |
| ОПН обусловлена вирусами «В», «С» | 6 | $1,2 \times 10^8-3 \times 10^{10}$ | 3/3/2 |
| ОПН обусловлена медикаментами | 10 | $2,8 \times 10^7-3,9 \times 10^{10}$ | 8/2/2 |
| Идиопатическая | 4 | $1,8 \times 10^8-4 \times 10^9$ | 1/3/3 |
| Другие ¹ | 2 | $1,7 \times 10^8-4,9 \times 10^8$ | 1/1/- |

Примечание. ¹ Отравление грибами (n = 1); трисегмент-эктомия (n = 1).

С целью коррекции и лечения острой ПН применяют фетальные гепатоциты. Так, например, 7 пациентам с острой ПН фетальные гепатоциты были введены интраперитонеально. У двух пациентов с III стадией энцефалопатии после проведенного лечения энцефалопатия полностью исчезла. В контрольной группе пациентов (без ТГ) с аналогичной стадией энцефалопатии не наблюдалось выздоровления [14].

Bilir с соавт. (2000) сообщили об успешном лечении методом ТГ 6 пациентов с острой ПН [48].

Заслуживает внимания сообщение Fox с соавт. (2004) о том, что 20% пациентам с острой ПН после проведенной ТГ трансплантация печени не потребовалась [18].

В США метод ТГ используют в качестве «моста» перед трансплантацией печени при острой ПН [9, 48].

В одном из клинических исследований 5 пациентам с острой ПН была произведена трансплантация аллогенных криоконсервированных гепатоцитов. 4 пациентам гепатоциты вводились через селезеночную артерию и/или внутривенно (2 пациента). Для иммуносупрессии использовали циклоспорин. У пациентов была III или IV степень энцефалопатии, уровень V фактора свертывания был менее 0,5 /мл; больные находились на диализе и ИВЛ. У трех из 5 пациентов, которые выжили более 10 сут, отмечено уменьшение энцефалопатии, улучшение клиренса антипирина и кофеина в течение 24–72 ч после ТГ [48].

20 пациентам с острой ПН, которые ожидали пересадку печени, произведена ТГ в различных учреждениях. 6 из них успешно дождались пересадки печени, которая состоялась через 1–10 дней после ТГ [45]. У 2 пациентов отмечена нормализация биохимических показателей, что позволило исключить их из листа ожидания на пересадку печени. 2 пациента полностью выздоровели, 10 пациентов умерли через 2 мес. после ТГ [45]. Подобные результаты выздоровления описаны и другими авторами [17]. В контрольной группе пациентов с острой ПН выздоровления не наблюдалось [12]. Эти исследования показывают важную роль ТГ во время критической фазы дисфункции печени при острой ПН [12].

В настоящее время при лечении острой ПН методом ТГ применяется также стандартная схема иммуносупрессии, основанная на такролимусе и стероидах.

Применение трансплантации взрослых гепатоцитов для лечения хронических болезней печени и печеночной недостаточности

Лечение хронической ПН методом ТГ проводилось в нескольких центрах. Pietrosi с соавт. (2009)

проанализировали опыт лечения методом ТГ 20 пациентов с хронической ПН (табл. 4).

Таблица 4

Трансплантация гепатоцитов (взрослых) при хронических повреждениях печени

| Патология | Пациенты | Количество жизнеспособных клеток | Результат (умерло/живые/ОТП) |
|---------------------------------|----------|--|------------------------------|
| Хронические заболевания печени | 20 | | |
| Аутотрансплантация | 10 | $1,7 \times 10^7$ – $6,0 \times 10^8$ | |
| Аутотрансплантация | 10 | | 4/6/3 |
| Алкоголь | 5 | | 2/3/– |
| Дефицит α 1-антитрипсина | 1 | $2,2 \times 10^7$ | –/1/1 |
| Обусловлена хр. гепатитом С | 1 | $7,5 \times 10^6$ | 1/–/– |
| Другие ¹ | 3 | 5×10^8 – 2×10^9 | 1/2/2 |

Примечание. ¹ Криптогенный цирроз (n = 1); идиопатический фиброз (n = 1); реципиент печени (n = 1).

Впервые человеческие аутологичные гепатоциты были пересажены еще в 1992 г. в Японии 10 пациентам с циррозом печени. Гепатоциты были получены из левого латерального сегмента печени [49] и вводились в селезенку, в селезеночную артерию или портальную вену. Трансплантированные гепатоциты маркированные Tc-99m обнаруживались в селезенке от 1 до 6 мес. Следующим 10 пациентам ТГ производилась путем введения клеточного материала в селезеночную артерию (в двух случаях введение гепатоцитов было внутривенным). Манипуляция привела к уменьшению энцефалопатии, улучшению синтеза белков печенью, улучшению функции почек. Четыре пациента из 10 умерло. Реципиент печени с острой дисфункцией трансплантата умер от портального тромбоза, возникшего после введения гепатоцитов (табл. 4) [9, 45].

Имеются сообщения об успешном лечении 8 пациентов методом ТГ, гепатоциты вводились через селезеночную артерию [45].

Fisher в своем обзоре (2006) подробно проанализировал 78 клинических случаев ТГ за последние 13 лет [17]. Среди осложнений, которые наблюдались, следует отметить неустойчивую гемодинамику во время внутривенного введения гепатоцитов; сепсис и эмболию при попадании гепатоцитов в малый круг кровообращения. Что касается портальной гипертензии, иногда возникающей при введении гепатоцитов в портальную вену, то во всех случаях наблюдений она была переходящей. Автор,

проведя анализ 78 случаев ТГ, отмечает, что пересаженные гепатоциты обеспечили клинический эффект и были получены убедительные доказательства приживления пересаженных гепатоцитов [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые технологии лечения и коррекции ПН методом ТГ могут позволить пациентам, находящимся в листе ожидания на трансплантацию печени, стабилизировать состояние и дождаться донорского органа.

Применение метода ТГ может способствовать уменьшению смертности при острой ПН и улучшать результаты лечения метаболических болезней печени.

Резюмируя мировой опыт клинического использования трансплантации гепатоцитов за последние 10 лет, можно сделать следующие выводы:

- 1) метод позволяет надежно корригировать метаболические дефекты (как наследственные, так и приобретенные (появляющиеся при развитии острой ПН различного генеза), связанные с нарушением функции гепатоцитов, в течение нескольких месяцев;
- 2) метод пока доступен только в специализированных на лечении ПН клиниках;
- 3) метод может служить в качестве «моста» перед трансплантацией печени;
- 4) более широкому распространению методов клеточной терапии в клинике и развитию ТГ будет способствовать поиск новых источников клеточного материала (культивирование собственных гепатоцитов, генно-измененных алло- и ксеногепатоцитов, клеточных линий, стволовых клеток трупной печени, клеток костного мозга, дифференцировка и экспансия собственных стволовых клеток).

Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение характеристик состояния вводимых клеток, способа их введения, определение количества вводимых клеток, определение временных границ, когда пациентам еще возможна ТГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. Т. 2. Болезни органов пищеварения / Под ред. А.И. Хазанова. М., 2003. С. 281–306.
2. Lui W.Y. et al. Evaluation of a simplified staging system for prognosis of hepatocellular carcinoma // J. Formos Med. Assoc. 2009. Vol. 98. № 4. P. 248–253.
3. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Шумаков В.И. Современные методы лечения печеночной недостаточ-

ности в клинике перед трансплантацией печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 3. С. 56–62.

4. Muiesan P., Girlanda R., Jassem W. et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: a viable source of grafts // Ann. Surg. 2005. Vol. 242. P. 732–738.
5. United Network for Organ Sharing. <http://www.unos.org>.
6. Moysyk Y.G., Sharshatkin A.V., Iljanov M.I. et al. Improved results of liver transplantation from extended criteria donors by shortening of the preservation, warm ischemic and operative time // Transplant international. 2007. Vol. 20. Supl. 2. P. 275.
7. www.eurotransplant.nl/files/statistics.
8. Pietrosi G., Vizzini G.B., Gruttadauria S., Gridelli B. Clinical applications of hepatocyte transplantation // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 17. P. 2074–2077.
9. Strom S.C., Fisher R.A., Thompson M.T. et al. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure // Transplantation. 1997. Vol. 63. P. 559–569.
10. Smets F., Najimi M., Sokal E.M. Cell transplantation in the treatment of liver diseases // Pediatr. Transplant. 2008. Vol. 12. P. 6–13.
11. Palmes D., Qayumi A.K., Spiegel H.U. Liver bridging techniques in the treatment of acute liver failure // J. Invest. Surg. 2000. Vol. 3. P. 299–311.
12. Ohashi K., Park F., Kay M.A. Hepatocyte transplantation: clinical and experimental application // J. Mol. Med. 2001. Vol. 79. P. 617–630.
13. Gupta S., Chowdhury R.J. Therapeutic potential of hepatocyte transplantation // Cell & Developmental Biology. 2002. Vol. 13. P. 439–446.
14. Fox I.J., Chowdhury J.R. Hepatocyte transplantation // Am. J. of Transplantation. 2004. Vol. 4. P. 7–13.
15. Fox I.J., Roy-Chowdhury J. Hepatocyte transplantation // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 878–886.
16. Horslen S.P., Fox I.J. Hepatocyte transplantation // Transplantation. 2004. Vol. 77. P. 1481–1486.
17. Fisher R.A., Strom S.C. Human hepatocyte transplantation: Worldwide results // Transplantation. 2006. Vol. 82. P. 441–449.
18. Fox I.J., Chowdhury J.R. Hepatocyte transplantation // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4. P. 7–13.
19. Malhi H., Gupta S. Hepatocyte transplantation: new horizons and challenges // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2001. Vol. 8. P. 40–45.
20. Kobayashi N., Fujiwara T., Westerman K.A. et al. Prevention of acute liver failure in rats with reversibly immortalized human hepatocytes // Science. 2000. Vol. 287. P. 1258–1262.
21. Berry M.N., Friend D.S. High-yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells: a biochemical and fine structural study // J. Cell Biol. 1969. Vol. 43. P. 506–520.
22. Pareja E., Martínez A., Cortés M., Bonora A., Moya Á., Sanjuán F., Gómez-Lechón M.J., Miraa J. Hepatic cell transplantation. Technical and methodological aspects // Cir. Esp. 2010. Vol. 87. P. 139–147.

23. *Mitry R.R., Hughes R.D., Dhawan A.* Progress in human hepatocytes: isolation, culture & cryopreservation // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2002. Vol. 13. P. 463–467.
24. *Lake J.* Hepatocyte transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 1463–1465.
25. *Baccarani U., Sanna A., Cariani A. et al.* Isolation of human hepatocytes from livers rejected for liver transplantation on a national basis: results of a 2-year experience // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9. P. 506–512.
26. *Mitry R.R., Dhawan A., Hughes R.D. et al.* One liver, three recipients: segment IV from split-liver procedures as a source of hepatocytes for cell transplantation // *Transplantation.* 2004. Vol. 77. P. 1614–1616.
27. *Allen K.J., Soriano H.E.* Liver cell transplantation: The road to clinical application // *J. Lab. Clin. Med.* 2001. Vol. 138. P. 298–312.
28. *Sandhu J.S., Petkov P.M., Dabeva M.D., Shafritz D.A.* Stem cell properties and repopulation of the rat liver by fetal liver epithelial progenitor cells // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 159. P. 1323–1334.
29. *Raper S.E., Grossman M., Rader D.J. et al.* Safety and Feasibility of Liver-Directed *ex vivo* Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *Ann. Surg.* 1997. Vol. 223. P. 116–126.
30. *Eiseman B.* Treatment of liver failure // *Read AE, ed. Colston Papers № 19 The Liver.* London: Butterworths, 1967. 279 p.
31. *Guha C., Parashar B., Deb N.J. et al.* Normal hepatocytes correct serum bilirubin after repopulation of Gunn rat liver subjected to irradiation / partial resection // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. P. 354–362.
32. *Kobayashi N., Ito M., Nakamura J. et al.* Hepatocyte transplantation in rats with decompensated liver cirrhosis // *Hepatology.* 2000. Vol. 31. P. 851–857.
33. *Nussler A., Konig S., Ott M. et al.* Present status and perspectives of cell-based therapies for liver diseases // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45. P. 144–159.
34. *Hasirci V., Berthiaume F., Bondre S.P. et al.* Expression of liver-specific functions by rat hepatocytes seeded in treated poly(lactic-co-glycolic) acid biodegradable foams // *Tissue Eng.* 2001. Vol. 7. P. 385–394.
35. *Ranucci C.S., Kumar A., Batra S.P., Moghe P.V.* Control of hepatocyte function on collagen foams: Sizing matrix pores toward selective induction of 2-D and 3-D cellular morphogenesis // *Biomaterials.* 2000. Vol. 21. P. 783–793.
36. *Shagidulin M.U., Onishchenko N.A., Krashennikov M.E. et al.* Working-out of intracorporated bioartificial liver support unit // *Journal of artificial organs.* 2008. Vol. 31. № 7. P. 656.
37. *Shagidulin M.U., Krashennikov M.E., Ilinsky I.M. et al.* Matrix *ElastoPOB®*3-D as a basis for immobilisation of tissue-specific and nonspecific cells and prolonged cellular-mediated inductive Influences on damaged organ // *The International Journal of Artificial Organs.* 2009. Vol. 32. № 7. P. 449–450.
38. *Shagidulin M.U., Krashennikov M.E., Ilinsky I.M. et al.* The long-term surviving *in vivo* autologous hepatocytes on 3D matrixes as a path of building of a hybrid liver // *Organ Donation Congress 10th ISODP & 16th ETCO.* 2009. Oct. P. 91.
39. *Uyama S., Kaufmann P.M., Kneser U. et al.* Hepatocyte transplantation using biodegradable matrices in ascorbic acid-deficient rats: comparison with heterotopically transplanted liver grafts // *Transplantation.* 2001. Vol. 71. № 10. P. 1–7.
40. *Malhi H., Irani A.N., Gagandeep S., Gupta S.* Isolation of human progenitor liver epithelial cells with extensive replication capacity and differentiation into mature hepatocytes // *Journal of Cell Science.* 2002. P. 2679–2688.
41. *Mitry R.R., Dhawan A., Hughes R.D. et al.* Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders // *J. Inherit. Metabol. Dis.* 2006. Vol. 29 (2–3). P. 431–435.
42. *Sokal E.M.* Liver transplantation for inborn errors of liver metabolism // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. Vol. 29. P. 426–430.
43. *Grossman M., Rader D.J., Muller D.W. et al.* A pilot study of *ex vivo* gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia // *Nat. Med.* 1995. Vol. 1. P. 1148–1154.
44. *Mazaris E.M., Roussos C.T., Papalois V.E.* Hepatocyte transplantation: a review of worldwide clinical developments and experiences // *Exp. Clin. Transplant.* 2005. Vol. 3. P. 306–315.
45. *Strom S.C., Chowdhury J.R., Fox I.J.* Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease // *Semin. Liver Dis.* 1999. Vol. 19. P. 39–48.
46. *Fox I.J., Chowdhury J.R., Kaufman S.S. et al.* Treatment of the Crigler–Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 1422–1426.
47. *Strom S.C., Fisher R.A., Rubinstein W.S. et al.* Transplantation of human hepatocytes // *Transplant. Proc.* 1997. Vol. 29. P. 2103–2106.
48. *Bilir B.M., Guinette D., Karrer F. et al.* Hepatocyte Transplantation in Acute Liver Failure // *Liver Transplantation.* 2000. Vol. 6. P. 32–40.
49. *Mito M., Kusano M., Kawaura Y.* Hepatocyte transplantation in man // *Transplant. Proc.* 1992. Vol. 24. P. 3052–3053.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НОЗОКОМИАЛЬНОГО ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА

Тартаковский И.С.¹, Груздева О.А.², Габриэлян Н.И.³

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

² Кафедра эпидемиологии МПФ ППО ММА им. И.М. Сеченова, Москва

³ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Проблема госпитальных, нозокомиальных или внутрибольничных инфекций к настоящему времени является одной из важных медицинских и социально-экономических проблем. Профилактика нозокомиального легионеллеза в настоящее время является общепризнанным компонентом общей стратегии борьбы с нозокомиальными инфекциями. Эпидемические вспышки нозокомиального легионеллеза с высоким процентом летальных исходов (20–40%) были выявлены в различных странах мира. Причиной вспышек являлась контаминация легионеллами систем водоснабжения больницы. К настоящему времени актуальным является направление профилактики нозокомиальных инфекций, этиологический фактор которых напрямую связан с водным путем передачи возбудителей. Особо важным данный аспект представляется для пациентов групп риска, в частности пациентов трансплантологических центров. Рассмотрены особенности эпидемиологии, лабораторной диагностики и профилактики нозокомиального легионеллеза.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, легионеллез, профилактика, водоснабжение, трансплантация.

CURRENT ASPECTS OF NOSOCOMIAL LEGIONELLOSIS PROFILAXIS

Tartakovsky I.S.¹, Grusdeva O.A.², Gabrielyan N.I.³

¹ Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

² Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

³ Academician V.I. Shumakow Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The nosocomial or hospital acquired infections is one of the most important medical and social problem. Modern strategy of nosocomial infections prevention include prevention of nosocomial legionellosis. Epidemic outbreaks of nosocomial legionellosis with high mortality rate (20–40%) were recognized last years in different countries. The contaminated by Legionella hospital hot water supply system is a source of Legionella infection outbreaks. A risk reduction strategy of waterborne pathogens in hospital water system is important part of modern conception of nosocomial infection prevention, especially among immune compromised patient including transplant patients. In revue discussed different aspects of epidemiology, laboratory diagnostic and prevention of nosocomial legionellosis.

Key words: nosocomial infection, legionellosis, prevention, water system transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема нозокомиальных (госпитальных, внутрибольничных) инфекций к настоящему времени является одной из важных медицинских и социально-экономических проблем. Профилакти-

ка нозокомиальных инфекций рассматривается как составляющая часть обеспечения безопасности пациентов в течение госпитального периода. Ежегодно публикуются новые научные данные по экологии госпитальных штаммов возбудителей инфек-

Статья поступила в редакцию 07.06.10 г.

Контакты: Тартаковский Игорь Семенович, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией легионеллеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

Тел. (499) 190-25-81, **e-mail:** itartak@list.ru

ционных заболеваний, условиям возникновения и закономерностям их распространения в ЛПУ. Для ЛПУ трансплантологического, гематологического и онкологического профилей несомненный интерес представляют убиквотные микроорганизмы, источником и основным путем распространения которых является водопроводная вода, и соответственно, система водоснабжения здания больницы. В указанном аспекте в качестве клинически значимых возбудителей выступают легионеллы, а также представители неферментирующей флоры. Однако если *Pseudomonas*, *Acinetobacter* как возбудители наиболее сложных для лечения инфекционных осложнений госпитального происхождения известны достаточно хорошо, то знания клиницистов неинфекционного профиля о легионеллезной инфекции, и тем более как госпитальной инфекции, недостаточны. В большей степени это связано с тем, что в отечественной медицинской и научной литературе нозокомиальному легионеллезу не уделялось достаточного внимания. Вместе с тем легионеллез, в том числе госпитального происхождения, в настоящее время включен в состав инфекций, контролируемых ВОЗ и Европейской рабочей группой по легионеллезу медицинской комиссии ЕЭС [24, 31].

Хотя первые случаи легионеллеза на территории Российской Федерации были выявлены еще в 1980 г., на рубеже XX–XXI веков данной проблеме в нашей стране не уделялось должного внимания, прежде всего по экономическим причинам. Легионеллы культивируют на сложных и дорогих питательных средах, стоимость выделения легионелл из образца воды превосходит в 2–3 раза стоимость выделения из воды всех контролируемых санитарно-показательных бактерий вместе взятых. За последние 5 лет в Российской Федерации разработана современная методическая база для выявления легионелл в окружающей среде и внедрены эффективные методы эпиднадзора за легионеллезной инфекцией [5, 6, 8]. С помощью этих методов была выявлена и ликвидирована крупнейшая в Европе за 2007 г. вспышка внебольничных пневмоний легионеллезной этиологии в г. Верхняя Пышма Свердловской области (более 100 заболевших, 5 летальных исходов) [7, 11].

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЛЕГИОНЕЛЛАХ И ЛЕГИОНЕЛЛЕЗЕ

Легионеллезная инфекция (болезнь легионеров) известна уже более 30 лет, разработаны методы ее диагностики и лечения, однако возбудитель по-прежнему представляет существенную угрозу общественному здоровью, вызывая спорадические случаи и крупные эпидемические вспышки тяжелых пневмоний с высоким процентом леталь-

ных исходов в различных странах мира. Возбудитель легионеллеза – *Legionella pneumophila* и другие виды семейства *Legionellaceae* (более 50 видов) представляют собой подвижные грамотрицательные аэробные палочки. Следует отметить, что внебольничный легионеллез вызывают преимущественно штаммы *Legionella pneumophila* серогруппы 1. Возбудителями нозокомиального легионеллеза чаще являются легионеллы других серогрупп и иных видов, прежде всего *Legionella micdadei*, *Legionella bozemanii*, *Legionella longbeachae* и др. [12, 19, 24]. Легионеллы широко распространены в природе, как правило, обитают в пресноводных водоемах, где паразитируют в водных амебах и других простейших [6, 9, 31]. Активное размножение легионелл происходит в теплой воде, в диапазоне температур 20–45 °С, хотя их выделяют и из холодной воды. В теплой воде в амебах – практически единственном природном хозяине легионелл – происходит их активное размножение, в холодной возбудитель может длительно сохраняться в амебных цистах. Показано, что амёбы защищают легионеллы от действия целого ряда дезинфицирующих средств, в частности средств, активных против грамотрицательных бактерий. Именно поэтому выявление амёб в системе водоснабжения является индикатором вероятной колонизации системы легионеллами [29, 32]. Условия для выживания легионелл в искусственных сооружениях более благоприятны, чем в естественных, что приводит к накоплению в них возбудителя в высоких концентрациях. Легионеллы активно колонизируют синтетические и резиновые поверхности медицинского оборудования с образованием биопленок, в которых легионеллы значительно более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ по сравнению с планктонными формами [9, 37]. При колонизации легионеллами искусственных водных систем концентрация легионелл в воде значительно возрастает, что определяет вероятность возникновения заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ НОЗОКОМИАЛЬНОГО ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА

Особенностью эпидемиологии легионеллеза является выделение трех основных групп заболеваний по характеру приобретения инфекции: внебольничная пневмония легионеллезной этиологии (эпидемические вспышки и спорадические случаи), **нозокомиальный легионеллез** (внутрибольничная инфекция) и легионеллез, связанный с поездками, путешествиями (*travel-associated legionellosis*).

Нозокомиальному легионеллезу до настоящего времени в отечественной медицинской и научной литературе не уделяли достаточного внимания. Вопросы профилактики эпидемических вспышек вне-

больничного легионеллеза, легионеллеза, связанного с поездками, традиционно рассматриваются у нас и за рубежом в рамках обеспечения биобезопасности населения мегаполиса, особенно при проведении крупных общественно-политических, спортивных мероприятий, и направлены на контроль потенциально опасных водных объектов, генерирующих мелкодисперсный водный аэрозоль, содержащий легионеллы (градирни промышленных предприятий, централизованные системы кондиционирования воздуха с водной системой охлаждения и др.). Профилактика нозокомиального легионеллеза в данную систему не вписывается. Для нозокомиального легионеллеза также характерны как отдельные спорадические случаи, так и достаточно крупные эпидемические вспышки. Первые случаи нозокомиального легионеллеза были выявлены в центре трансплантации органов в Оксфорде (Великобритания) в 1978 г. [45]. Самая крупная и протяженная во времени вспышка нозокомиального легионеллеза была зарегистрирована в Вадсвортском медицинском центре Лос-Анджелеса (США) вскоре после открытия нового инфекционного агента (табл. 1). Несмотря на большое число заболевших и исключительно высокий процент летальных исходов эндемичный очаг легионеллеза не удавалось ликвидировать в течение нескольких лет (с 1978-го по 1981 год) [22]. В недавно построенном здании госпиталя провели комплексную дезинфекцию централизованной системы кондиционирования воздуха и других источников мелкодисперсного водного аэрозоля, исключительно с которым в то время связывали возможность легионеллезной вспышки. Но это никак не повлияло на уровень заболеваемости легионеллезом в госпитале. Большинство заболевших находились в отделениях трансплантации органов, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней легких и почек, имели осложнения после хирургических операций. Лишь в 1980 г. культура *Legionella pneumophila* была выделена из водопроводной воды и душевых рожков медицинского центра. Оказалось, что возбудителем контаминирована система водоснабжения госпиталя. После массивной дезинфекции с помощью гиперхлорирования ситуацию удалось взять под контроль. Практически одновременно аналогичные и достаточно крупные вспышки тяжелых пневмоний легионеллезной этиологии, связанные с контаминацией систем водоснабжения, были выявлены в больничных комплексах Ноттингема (Великобритания) и Питтсбурга (США) [9, 22, 28, 41]. Причем в Питтсбурге эпидемию впервые вызвал не главный этиологический агент легионеллеза – *Legionella pneumophila*, а оппортунистический вид *Legionella micdadei* (*pittsburgensis*). Оказалось, что для контингента групп риска, в данном случае пациентов больниц, возмо-

жен не только аэрозольный, но и аспирационный путь заражения при контакте с водопроводной водой. Соответственно, профилактика нозокомиального легионеллеза должна быть основана на микробиологическом контроле воды в больнице и исключении возможности контакта пациентов групп риска с контаминированной легионеллами водой.

Таблица 1

Нозокомиальные эпидемические вспышки легионеллеза, связанные с контаминацией легионеллами систем водоснабжения ЛПУ [22, 28, 41]

| Год | Город, страна | Число случаев (% летальных исходов) |
|-----------|---------------------------|-------------------------------------|
| 1977–1980 | Лос-Анджелес, США | 220 (42) |
| 1977–1978 | Ноттингем, Великобритания | 122 (22) |
| 1979–1981 | Питтсбург, США | 135 (26) |
| 1977–1979 | Нарволк, США | 34 (38) |
| 1982–1983 | Париж, Франция | 47 (18) |
| 1985 | Стаффорд, Великобритания | 101 (28) |

Групповые очаги внутрибольничной легионеллезной инфекции в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого века с 20–40% летальных исходов способствовали созданию эффективной системы надзора и профилактики в США, Великобритании, Германии, Франции и других странах, что позволило существенно снизить уровень нозологии на территории этих государств [23, 42]. Профилактика нозокомиального легионеллеза стала обязательным компонентом профилактики внутрибольничных инфекций в США, странах Европейского сообщества, Японии и др. и регламентируется соответствующими документами национального и регионального уровня. Особое внимание при этом уделяется пациентам групп риска, в первую очередь пациентам центров трансплантологии [25, 26, 29, 37, 56].

Поэтому крупных эпидемических вспышек нозокомиального легионеллеза, аналогичных представленным в табл. 1, в настоящее время не регистрируется. Так, во Франции ежегодно с 1999-го по 2004 г. регистрировали от 73 до 119 случаев нозокомиального легионеллеза. Летальные исходы составляли от 10 до 17%. В Великобритании в 1999–2000 гг. зарегистрировано всего 39 случаев нозокомиального легионеллеза (40% летальных исходов). В США случаи нозокомиального легионеллеза составляют 23% от общего числа регистрируемой легионеллезной инфекции. Процент летальных исходов варьирует от 9 до 100%. В Италии пневмонии легионеллезной этиологии составляют 7,1% от общего числа

регистрируемых нозокомиальных пневмоний. Процент летальных исходов составил в 2008 г. 33,3% [17, 30, 31, 34].

Риск возникновения нозокомиального легионеллеза определяется прежде всего возможностью контаминации легионеллами систем водоснабжения лечебно-профилактических учреждений, что при температуре горячей воды, не превышающей 50–55 °С, происходит достаточно часто. Опасность представляет также контаминация легионеллами медицинского оборудования и инструментария, связанного с процедурами интубации и вентиляции легких, оперативного вмешательства, парентерального питания пациента. При наличии в госпитале централизованной системы кондиционирования воздуха с водным охлаждением следует учитывать и возможность аэрозольного пути заражения. Важно, что при внутрибольничном легионеллезе снижается потенциально опасная для возникновения инфекции доза возбудителя. Если при внебольничной инфекции она должна быть не менее 10⁴ КОЕ на литр воды, то для возникновения внутрибольничной инфекции, по-видимому, достаточно нескольких клеток легионелл. При наличии чувствительных к инфекции лиц с нарушениями клеточного иммунитета в отделениях онкологии или трансплантации органов частота легионеллеза в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний может составить 20–25%, а летальность – 30–40%. Следует отметить, что если внебольничный легионеллез вызывают преимущественно штаммы *Legionella pneumophila* серогруппы 1, то возбудителями нозокомиального легионеллеза у лиц с иммунодефицитными состояниями часто являются легионеллы других серогрупп и иных видов, прежде всего *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae* и др. [12, 19, 24].

К группам риска при нозокомиальном легионеллезе относятся пациенты:

- старше 25 лет;
- в стационарах, отделениях, где активно применяется интенсивная иммуносупрессивная терапия – трансплантации органов, онкологии, реанимации, ожоговых, хирургии и др.; при этом возможны и внелегочные проявления легионеллезной инфекции на фоне интенсивной иммуносупрессивной терапии: синуситы, панкреатиты, перитониты, пиелонефриты, инфекция ран, особенно в области головы и шеи;
- больные диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, легочной недостаточностью;
- больные, лечение которых сопровождается интубацией и вентиляцией легких.

При сравнении с основными группами риска внебольничного легионеллеза обращает внимание двукратное снижение возраста и возможность внелегочных форм инфекции [20].

В связи со сходством клинических проявлений и симптоматики легионеллезной и пневмококковой пневмонии быстрая и эффективная лабораторная диагностика приобретает решающее значение для выбора тактики этиотропной терапии больных и проведения противоэпидемических мероприятий в очаге. В 1999 г. ВОЗ в качестве диагностических критериев приняты стандарты, в соответствии с которыми диагноз легионеллеза в случае острой инфекции нижних дыхательных путей (клинически и рентгенологически подтвержденной) считается установленным:

- 1) при выделении культуры легионелл из отделяемого респираторного тракта или легочной ткани;
- 2) при 4-кратном или более нарастании титра специфических антител к *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в реакции непрямой иммунофлюоресценции;
- 3) при определении растворимого антигена *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в моче иммуноферментным или иммунохроматографическим методом.

При отсутствии сыворотки крови, взятой в ранние сроки болезни, выявление достоверно высокого уровня антител к *Legionella pneumophila* серогруппы 1 (1:128 и выше) в одиночной сыворотке методом непрямой иммунофлюоресценции позволяет считать диагноз легионеллеза предположительно установленным. Аналогичным образом интерпретируются результаты, полученные на основании выявления возбудителя или его ДНК в респираторном секрете или легочной ткани с помощью прямой иммунофлюоресценции или ПЦР [13, 48].

Пункты 2 и 3 стандартов лабораторной диагностики в настоящее время распространяются только на антитела и антиген, определяемые для *Legionella pneumophila* серогруппы 1. Для других серогрупп *Legionella pneumophila* результаты, получаемые по определению антител или выявлению антигена в моче, позволяют установить лишь предполагаемый диагноз. Выделение культуры возбудителя остается единственным методом стандартов, устанавливающим окончательный диагноз в случае инфекции, вызываемой другими серогруппами *Legionella pneumophila* или видами *Legionella spp.*, что значительно затрудняет диагностику именно нозокомиальных пневмоний. Более 80% спорадических и групповых случаев легионеллеза вызваны штаммами *Legionella pneumophila* серогруппы 1, а при эпидемических вспышках внебольничных пневмоний этиологическое значение штаммов *L. pneumophila* серогруппы 1 подтверждено в 96% случаев. В случае нозокомиального легионеллеза вероятность инфекции, вызванной другими серогруппами *L. pneumophila* и *Legionella spp.*, значительно возрастает.

Основным методом стандартов, позволяющим осуществлять в настоящее время своевременную диагностику и мониторинг легионеллезной инфекции, является определение легионеллезного антигена в моче иммунохроматографическим или иммуноферментным методом. Метод позволяет окончательно подтвердить диагноз в течение 1–3 ч. Бактериологический метод занимает не менее 4–5 сут, причем требуются инвазивные процедуры по получению материала бронхоскопии, биопсии, так как из мокроты, особенно после начала этиотропной терапии, возбудитель удается выделить далеко не всегда. Выявление диагностического нарастания титров антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции возможно лишь на 3-й нед. заболевания, когда проведен курс антибиотикотерапии и исход заболевания обычно ясен.

Поскольку нозокомиальный легионеллез может быть вызван не только возбудителем болезни легионеров – *Legionella pneumophila*, но и другими оппортунистическими видами легионелл, прежде всего *Legionella micdadei*, *Legionella bozemanii*, *Legionella dumoffi*, *Legionella longbeachae*, при данной форме заболевания бактериологический метод столь же значим, как и определение антигена в моче.

СИСТЕМА ВОДОСНАБЖЕНИЯ БОЛЬНИЦЫ КАК РЕЗЕРВУАР ЛЕГИОНЕЛЛ И ИСТОЧНИК НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

В работах различных исследовательских групп 80–90-х годов прошлого века была показана высокая частота контаминации легионеллами систем водоснабжения больниц в различных странах мира [14, 33, 34, 38] (табл. 2). Причем далеко не всегда колонизация системы водоснабжения приводила к зарегистрированным случаям легионеллезной инфекции. Риск возникновения нозокомиального легионеллеза, скорее всего, определяется соотношением таких факторов, как концентрация легионелл в воде или биопленке, вирулентность штамма легионелл и иммунный статус пациента. Косвенно об этом свидетельствуют данные о локализации эпидемических вспышек и групповых случаях легионеллеза в соответствующих отделениях госпиталя и местах выделения возбудителя (табл. 3) [16, 18, 30, 33, 38]. Очевидно, что высокий уровень иммуносупрессии у пациентов отделений и центров трансплантации органов делает эту группу пациентов наиболее уязвимой при контакте с водой, содержащей легионеллы (табл. 4).

За последние годы за рубежом достаточно хорошо изучены основные условия, превращающие систему водоснабжения больницы в источник повышенной микробиологической опасности для па-

циентов групп риска. Протяженность труб системы водоснабжения крупного медицинского стационара составляет от 10 до 50 км. В температурном диапазоне от 21 до 54 °С микроорганизмы актив-

Таблица 2

Частота контаминации *Legionella spp.* системы водоснабжения больниц в различных исследованиях [14, 33, 34, 38]

| Страна, регион | Количество исследованных больниц | Частота выявления легионелл (%) |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Великобритания (1997) | 69 | 55 |
| Канада, Квебек (1992) | 84 | 68 |
| США (1996–1999) | 39 | 23 |
| Великобритания (2003) | 17 | 12 |
| США, Пенсильвания (1997) | 15 | 60 |
| Германия (2001) | 46 | 50 |
| Испания* (2003) | 20 | 85 |
| Италия (2009) | 11 | 78 |

Примечание. * В 64% госпиталей Испании с контаминированной легионеллами водой были зарегистрированы случаи нозокомиального легионеллеза.

Таблица 3

Отделения больниц, в которых имели место эпидемические вспышки и групповые случаи легионеллеза [16, 18, 30, 33, 38]

| № п/п | Отделение больницы | Подтвержденный водный источник инфекции | Страна, регион |
|-------|---|---|-------------------|
| 1 | Трансплантация сердца | Водопроводный кран и душ | США (Аризона) |
| 2 | Трансплантация почки | Душ и аппарат для приготовления льда | Бельгия |
| 3 | Терапия | Водопроводный кран и душ | США (Коннектикут) |
| 4 | Интенсивная терапия | Аппарат для приготовления льда | США (Нью-Йорк) |
| 5 | Нейрохирургия | Питьевая вода | Германия |
| 6 | Сердечно-сосудистая патология | Водопроводный кран и душ | Италия |
| 7 | Трансплантация почки, детское отделение | Водопроводный кран и душ | Испания |
| 8 | Трансплантация почки и сердца | Водопроводный кран и душ | США (Нью-Йорк) |
| 9 | Трансплантация костного мозга | Водопроводный кран и душ | Израиль |

Таблица 4

Спорадический нозокомиальный легионеллез в центрах трансплантации [30]

| Отделение | Количество случаев | Летальный исход | Посмертный диагноз (по аутопсии) |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|
| Трансплантация сердца | 11 | 1 (9%) | 1 |
| Трансплантация костного мозга | 7 | 4 (57%) | 2 |
| Другие виды трансплантации | 7 | 7 (100%) | 5 |
| <i>Итого</i> | <i>25</i> | <i>12 (48%)</i> | <i>8</i> |

но размножаются в воде. Это касается не только легионелл и синегнойной палочки, но и таких микроорганизмов, как *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Mycobacterium spp.*, *Aspergillus fumigatus*, для которых также установлена корреляция между возникновением нозокомиальной инфекции соответствующей этиологии и выделением штаммов возбудителя из воды больницы. Особо следует отметить водных простейших, которые могут непосредственно вызывать соответствующую нозокомиальную инфекцию – как *Cryptosporidium parvum* или *Giardia intestinalis*, – а могут выступать в роли своеобразного ящика Пандоры для накопления легионелл – как *Acanthamoeba species*. Амебы – практически единственный природный хозяин легионелл. В теплой воде в амебах происходит активное размножение легионелл, в холодной возбудитель может длительно сохраняться в амебных клетках (цистах), причем амебы защищают легионеллы от действия целого ряда дезинфицирующих средств, активных против грамотрицательных бактерий, но не против амебных цист. Выявление амеб в системе водоснабжения является индикатором вероятной колонизации системы легионеллами [29, 32].

Важнейшим фактором распространения легионелл в различных водных объектах является их способность к существованию и размножению в составе биопленок. Образование биопленок на поверхности оборудования систем водоснабжения, других инженерно-технических сооружений, связанных с циркуляцией воды, является ключевым фактором накопления потенциально опасных концентраций легионелл (рис. 1, 2).

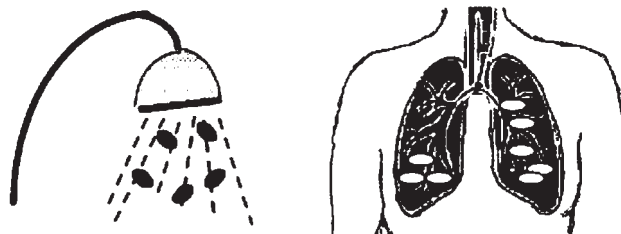
Биопленки широко представлены в искусственных водных системах. Они формируются на внутренних поверхностях труб систем водоснабжения, фильтрации и очистки воды, в системах водного охлаждения производственного цикла или системах кондиционирования воздуха и т. д. Биопленка

А. Окружающая среда



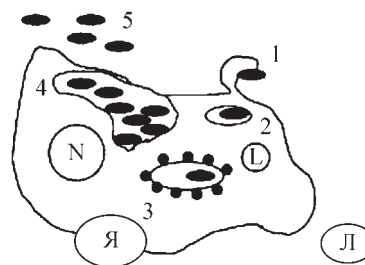
Персистенция в биопленках Размножение внутри амеб

Б. Заражение



Вдыхание аэрозоля, содержащего легионеллы

В. Репликация внутри макрофагов



1. Захват легионелл макрофагами
 2. Ингибирование слипания вакуоли с лизосомой
 3. Концентрация оргanelл вокруг фаголизомы
 4. Внутриклеточное размножение
 5. Высвобождение легионелл
- Я – ядро клетки (N)
Л – лизосома (L)

Рис. 1. Механизм возникновения легионеллезной инфекции. А: персистенция бактерий в биопленках и размножение внутри амеб в водоемах в окружающей среде. Б: при размножении легионелл в потенциально опасной водной системе заражение человека происходит при попадании легионелл в дыхательные пути путем вдыхания контаминированного легионеллами аэрозоля или аспирации. В: после поглощения макрофагами легионеллы размножаются в пределах репликативной вакуоли, не сливающейся с лизосомами. Инфекция завершается разрушением фагосомы и выходом легионелл в легочную ткань, где процесс повторяется и приводит к возникновению тяжелой пневмонии

представляет собой особую экологическую нишу, являющуюся чрезвычайно благоприятной средой для размножения микроорганизмов, так как формирующийся полисахаридный слой в совокупности с другими продуктами жизнедеятельности микроорганизмов образует матрикс биопленки, обеспечивающий бактериям защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды [3, 4].

В составе биопленок бактерии хорошо защищены от неблагоприятных влияний, химических и биологических факторов окружающей среды. Так, известно, что обычные способы дезинфекции воды в системах водоснабжения жилых домов, больниц

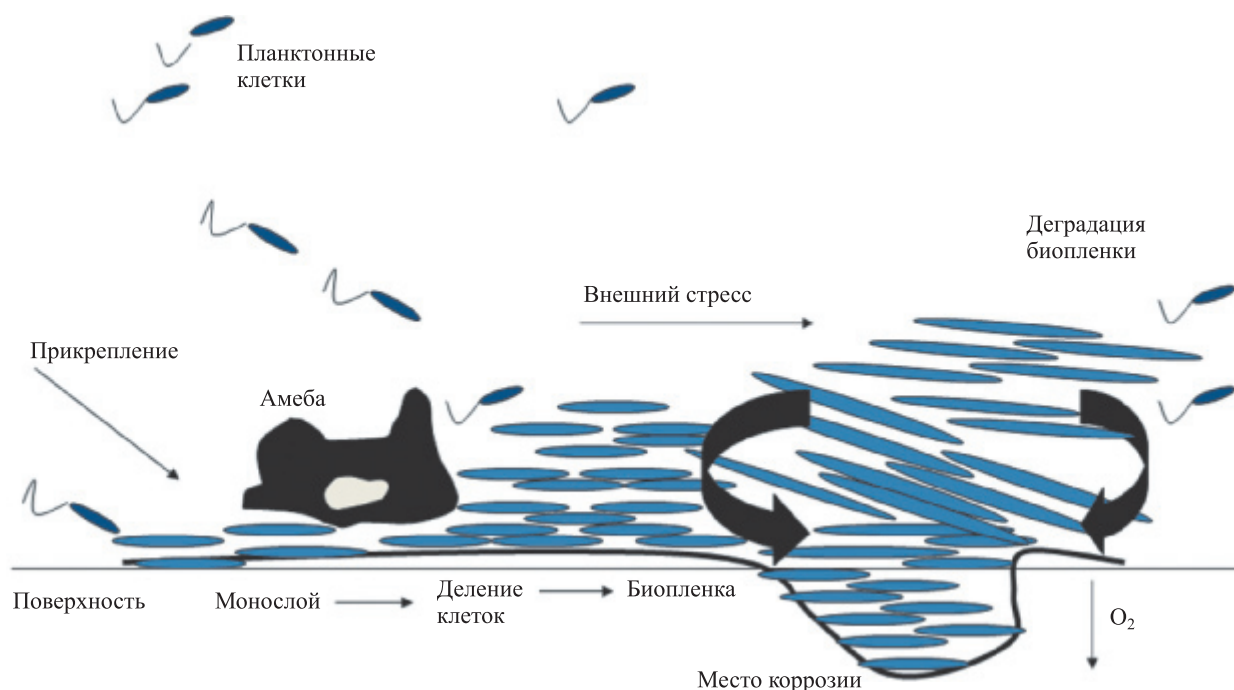


Рис. 2. Формирование биопленки легионелл на металлической поверхности

и т. д. с помощью свободного хлора практически неэффективны против легионелл, находящихся в составе биопленок. Серьезной проблемой является формирование биопленок бактерий, в том числе легионелл, в резиновых и пластмассовых дренажных трубках, катетерах, других изделиях, применяемых в хирургии, а также в системах водоснабжения и водоотводов стоматологических установок. Среди компонентов естественных биопленок помимо легионелл были идентифицированы многочисленные виды рода *Pseudomonas*, прежде всего *P. aeruginosa*, а также *Actinomycetes spp.*, *Aeromonas spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* [15].

Наряду с температурой воды, протяженностью и материалом, из которого изготовлены трубы, на колонизацию системы водоснабжения легионеллами и другими микроорганизмами влияют такие факторы, как скорость потока и химический состав воды, образование застойных зон – так называемых *dead legs*. Низкая скорость потока воды в сочетании с повышенной концентрацией ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и высоким уровнем органического углерода (более 50 мг/л) благоприятствует образованию и стабилизации биопленок. Особую опасность представляют образование застойных зон и участков труб системы водоснабжения. В случае колонизации такого участка легионеллами он превращается в постоянно действующий аккумулятор возбудителя в системе водоснабжения, практически не чувствительный к действию высоких концентраций дезинфектанта [40].

Анализ условий, благоприятствующих возникновению нозокомиального легионеллеза, на базе многочисленных исследований систем водоснабжения больниц оказался исключительно важным и для профилактики инфекций, вызываемых другим наиболее значимым этиологическим агентом нозокомиальных инфекций – *Pseudomonas aeruginosa*. Водному пути распространения данного возбудителя не уделялось внимания, поскольку в отличие от легионелл для него существуют другие хорошо известные альтернативные пути передачи, на которые традиционно и направлена профилактика. Исследования экологии возбудителя во время расследования вспышек нозокомиальной инфекции последних лет, вызванных *Ps. aeruginosa* в отделениях интенсивной терапии в больницах Германии, Франции, Швейцарии, Испании, в сочетании с результатами генотипирования штаммов, выделенных от пациентов и водопроводной воды, убедительно свидетельствуют о роли системы водоснабжения больницы в распространении инфекции (табл. 5). По данным Trautmann et al. (2005), штаммы *Ps. aeruginosa*, выделенные из водопроводных кранов, были причиной нозокомиальной инфекции в 42% случаев в отделении интенсивной терапии и в 36% случаев в хирургическом отделении [35, 36, 46]. Введение стандартных процедур контроля водопроводной воды и других содержащих воду объектов и материалов в больнице позволило недавно выявить и ликвидировать вспышку нозокомиальной инфекции в отделении интенсивной терапии клиники Шарите в Берлине, вызванной размножением *Ps. aeruginosa*.

Таблица 5

Сравнительное генотипирование штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от больных и из водопроводных кранов в отделениях интенсивной терапии [46]

| Город, страна, год | Метод типирования | Положительные образцы воды (%) | Случаи нозокомиальной инфекции, для которых показана идентичность штаммов от больных с выделенными из водопровода (%) |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| Париж, Франция, 1994 | Гель-электрофорез в переменном поле | 21/118 (18%) | 3/14 (21,4%) |
| Сент-Этьен, Франция, 1995–1996 | Гель-электрофорез в переменном поле | 34/102 (33%) | 5/26 (19,2%) |
| Барселона, Испания, 1996–1999 | Гель-электрофорез в переменном поле | 93/149 (62,4%) | 16/39 (41%) |
| Лозанна, Швейцария, 1998 | Гель-электрофорез в переменном поле | 21/216 (9,7%) | 36/132 (27,3%) |
| Ульм, Германия, 2001 | RAPD (ПЦР с производными праймерами) | 60/143 (42%) | 8/16 (50%) |

sa в используемой клиникой бутилированной питьевой воде [21]. Таким образом, современные подходы к профилактике нозокомиального легионеллеза, основанные на микробиологическом мониторинге воды и минимизации или полном исключении возможных контактов с контаминированной возбудителем водой пациентов групп риска, имеют гораздо более широкое профилактическое значение и стали обязательным компонентом современной системы профилактики нозокомиальной инфекции за рубежом.

ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОГО ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА

Современная концепция профилактики нозокомиального легионеллеза сформировалась за последние 10 лет, и хотя не является окончательной из-за некоторой противоречивости результатов при слишком широком спектре применяемых методических подходов, тем не менее официально регламентируется рядом международных и национальных документов [24, 27, 31, 32, 43, 47, 49]. На наш взгляд, некоторые из перечисленных далее методических подходов могут быть использованы и в отечественном здравоохранении.

1. Повышение и поддержание высокой температуры в системе горячего водоснабжения больницы. Метод прост, не требует дополнительного оборудования и хорошо согласуется с действующими Санитарными правилами горячего централизованного водоснабжения в Российской Федерации (СП 2.1.4.2496-09). Вместе с тем наши собственные исследования показали, что практически во всех крупных современных ЛПУ, так же как в гостиницах, офисных и торговых центрах, у нас в стране используется цен-

трализованное холодное водоснабжение, а горячую воду получают в калориферах бойлерной объекта нагреванием до температуры, не превышающей 57–58 °С, т. е. создаются благоприятные условия для колонизации системы легионеллами [10]. При наличии застойных участков и зон в системах, колонизованных легионеллами, даже краткосрочное повышение температуры до 65–70 °С не дает полной элиминации легионелл. Следует учитывать и то обстоятельство, что широко используемое у нас в стране водопроводное оборудование импортного и лицензионного производства (пластиковые трубы, калориферы, насосы) часто не рассчитано на длительную эксплуатацию при температуре выше 60 °С.

2. Соединения хлора. Используется шоковое гиперхлорирование – применение высоких концентраций хлорсодержащих соединений (двуокись хлора, монохлорамин). Несмотря на положительный эффект и достаточно широкое применение в Европе и США, хорошо известны недостатки метода – подтвержденная в ряде случаев устойчивость амёб и микобактерий, неспособность полностью разрушить массивные биопленки. После нескольких шоковых процедур дезинфекции появляются клоны *Legionella spp.*, устойчивые к хлорированию.
3. Ионизация воды с помощью ионов серебра и меди. Положительный эффект при длительном применении, в том числе элиминация биопленок. Присутствие в воде высокой концентрации неорганических и органических элементов приводит к порче электродов прибора, генерирующего ионы серебра и меди; возможна коррозия металлических труб.
4. Ультрафиолет и озонирование. Популярны за рубежом и у нас в стране методы дезинфекции.

Действуют на планктонные формы бактерий. Какой-либо эффект на биопленки маловероятен.

5. Использование фильтровальных насадок в душах и водопроводных кранах отделений групп риска. Широко используются за рубежом, разрешены к использованию у нас в стране (Аквасейф, Pall). Полностью исключают возможный контакт контингентов групп риска с возбудителями бактериальных нозокомиальных инфекций, распространяемых через систему водоснабжения, не затрагивая вопросы эксплуатации системы. Требуют регулярной (ежемесячной для современной модели фильтра) замены [39].

Контроль эффективности профилактики нозокомиального легионеллеза осуществляется с помощью количественного определения *Legionella pneumophila* и *Legionella spp.* с помощью бактериологического метода и ПЦР в реальном времени [1, 5]. С учетом того, что легионелла является убиквитарным водным микроорганизмом и полностью элиминировать ее из любого потенциально опасного водного объекта практически невозможно, современные требования к предельно допустимой концентрации легионелл в этих объектах за рубежом носят наиболее жесткий характер именно для системы водоснабжения отделений групп риска, и прежде всего центров трансплантации органов (табл. 6).

Таблица 6
Концентрации *Legionella pneumophila* в потенциально опасных водных объектах, превышение которых представляет эпидемиологическую опасность [31]

| | | |
|---|--|-----------------------|
| 1 | В системе охлаждения промышленных предприятий и кондиционирования | 10 ⁴ КОЕ/л |
| 2 | В системах водоснабжения | 10 ³ КОЕ/л |
| 3 | В джакузи массового назначения | 10 КОЕ/л |
| 4 | В системах горячего водоснабжения ЛПУ в отделениях групп риска (трансплантации, онкологии, хирургии, реанимации, интенсивной терапии и т. д.)* | 0–50 КОЕ/л |

Примечание. * Для перечисленных групп риска необходимо полностью исключить возможность контакта с водой, содержащей не только *Legionella pneumophila*, но и *Legionella spp.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы за рубежом сформировалось новое направление профилактики нозокомиальных инфекций: контроль системы водоснабжения больницы в качестве резервуара накопления и распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, прежде всего легионелл, и соответствующий комплекс профилактических мероприятий, исключая или минимизирующий контакт пациентов

с контаминированной возбудителем водой. Особое значение данное направление приобретает для пациентов групп риска на фоне иммуносупрессии (отделения трансплантации органов, онкологии, гематологии, интенсивной терапии и т. д.). Проведенные в 2008–2010 гг. исследования свидетельствуют, что данное направление актуально и для отечественного здравоохранения. Применение современных методов микробиологического мониторинга позволило выявить существенный уровень контаминации легионеллами не только водных систем охлаждения промышленных предприятий и систем кондиционирования воздуха, но и систем горячего водоснабжения различных зданий, в том числе ЛПУ в различных регионах страны [2, 10, 44]. Поэтому анализ международного опыта профилактики нозокомиального легионеллеза, внедрение современных методов микробиологического контроля воды в ЛПУ, использование новых профилактических подходов, направленных на элиминацию бактериальных биопленок, амёб из системы водоснабжения, будут способствовать повышению эффективности борьбы с нозокомиальными инфекциями в Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляпкина Ю.С., Дронина Ю.Е., Карпова Т.И. и др. Применение ПЦР в реальном времени для выявления легионелл в объектах окружающей среды // ЖМЭИ. 2009. № 2. С. 75–80.
2. Воронина О.Л., Кунда М.С., Биткина В.В. и др. Анализ распространения и изменчивости штаммов *Legionella pneumophila* и *Legionella spp.* на основе изучения аллельных профилей // ЖМЭИ. 2009. № 6. С. 17–19.
3. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. 2004. Т. 40 (11). С. 1445–1456.
4. Карпова Т.И., Дронина Ю.Е., Тартаковский И.С. и др. Природные биопленки легионелл и их роль в эпидемиологии инфекции: методы изучения и моделирования // Журн. микробиол. 2008. № 2. С. 13–16.
5. Методические указания по выявлению бактерий *Legionella pneumophila* в объектах окружающей среды. МУК 4.2.22-17-07. М., 2007.
6. Методические указания «Эпидемиологический надзор за легионеллезной инфекцией». МУ 3.1.2.2412-08.
7. Онищенко Г.Г., Лазикова Г.Ф., Чистякова Г.Г. и др. Эпидемиологическая характеристика вспышки легионеллеза в г. Верхняя Пышма // Журн. микробиол. 2008. № 2. С. 82–85.
8. Онищенко Г.Г., Демина Ю.В., Тартаковский И.С. Современная концепция организации эпидемиологического надзора за легионеллезной инфекцией // Журн. микробиол. 2009. № 5. С. 85–91.

9. *Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С.* Болезнь легионеров. М.: Медицина, 1984.
10. *Садретдинова О.В., Груздева О.А., Карпова Т.И. и др.* Контаминация *Legionella pneumophila* систем горячего водоснабжения зданий общественного назначения, в том числе лечебно-профилактических учреждений // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010 (в печати).
11. *Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф. и др.* Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмоний в г. Верхняя Пышма // *Журн. микробиол.* 2008. № 2. С. 16–19.
12. *Тартаковский И.С.* Болезнь легионеров: итоги 25-летнего изучения инфекции, проблемы и перспективы исследования // *Вестник РАМН.* 2001. № 11. С. 11–14.
13. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С. и др.* Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1: Пособие для врачей. Российское Респираторное общество // МАКМАХ. М., 2009.
14. *Anassie E.I., Penzak S.R., Dignani M.C.* The hospital water supply as a source of nosocomial infections: a plea for action // *Arch. intern. med.* 2002. Vol. 162. P. 167–178.
15. *Atlas R.M.* Legionella: from environmental habitats to disease pathology: detection and control // *Environ. Microbiol.* 1999. Vol. 1 (4). P. 283–293.
16. *Borellia P., Montagna M., Romano-Spica V. et al.* Legionella infection risk from domestic hot water // *Emerg. Infect. Dis.* 2004. Vol. 10. P. 457–464.
17. *Campese C., Decludt B.* Notified cases of Legionnaires disease in France // *Eurosurveillance.* 2004. Vol. 7. P. 121–128.
18. *Chow J., Yu V.* Legionella: a mayor opportunistic pathogen in transplant recipients // *Semin. Respir. Infect.* 1998. Vol. 13. P. 132–139.
19. *Cooper A., Barnes H.R., Myers E.R.* Assessing risk of Legionella // *ASHRAE Journal.* 2004. Vol. 46 (4). P. 22–26.
20. *Cuhna B.A.* Clinical features of Legionnaires Disease. *Seminars in Respiratory Infection.* 1998. Vol. 13 (2). P. 116–127.
21. *Eckmanns T., Oppert M., Martin M. et al.* An outbreak of hospital-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contamination bottled water in intensive care unit // *Clin. microbiol. infect.* 2008. Vol. 10. P. 1–5.
22. *Edelstein P.H., Meyer R.D.* Legionella pneumonias // *Respiratory infections: diagnosis and management;* ed. By J.E. Pennington. Raven Press. New York, 1994. P. 118–142.
23. *Exner M., Kramer A., Lajoje L. et al.* Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities // *Am. J. infection control.* 2005. Vol. 33 (5). P. 26–40.
24. *European Guidelines for control and prevention of travel associated legionellosis.* 2002.
25. *France Government Guidelines.* Relative to the prevention of Risks Linked to Legionella in Health Establishments DGS/SD7A/SD5C/E4 No.2002/243 of 22/04/02 Guidelines.
26. *Guidelines for preventing health-care associated pneumonia 2003: recommendation of CDC and the Health care Infection Control Practices Advisory Committee.* *MMWR Recomm. Rep.* 2004. 26. 53 (RR-3). P. 1–36.
27. *Guidelines for environmental infection control in health-care facilities.* Atlanta, Georgia, CDC. 2003.
28. *Guicuet M., Pierre J., Brun C. et al.* Epidemiological survey of a mayor outbreak of nosocomial legionellosis // *Int. J. Epidemiol.* 1987. Vol. 16 (3). P. 466–471
29. *Harf C., Monteil H.* Interaction between free-living amoebae and Legionella in the environment // *Water Science and Technology.* 1988. Vol. 20. P. 235–239.
30. *Kool J., Bermire-Swcat D., Butler J.C. et al.* Hospital characteristics associated with colonization of water systems by Legionella and risk of nosocomial legionnaires disease: a cohort study of 15 hospitals // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999. Vol. 20. P. 798–805.
31. *Legionella and the prevention of Legionellosis* // WHO. 2007.
32. *Ortolano G.A., McAlister M.B., Angelbeck J.A. et al.* Hospital water point-of-use filtration: a complementary strategy to reduce the risk of nosocomial infection // *Amer. J. infect. control.* 2005. Vol. 33 (5, S1). P. 1–20.
33. *Patterson W.J., Hay J., Seal D.V., McLuckie J.C.* Colonization of transplant unit water supplies with Legionella and protozoa: precautions required to reduce the risk of legionellosis // *J. hosp. Infect.* 1997. Vol. 37 (1). P. 7–17.
34. *Ricci M., Fontana S., Achene S. et al.* *In vitro* study of H₂O₂-Ag⁺ activity against Legionella and evaluation of its efficacy in hospital waterborne infection control // *Legionella 2009: abstract. book* // Institut Pasteur. France. P. 187–188.
35. *Rogues A., Boulestreau H., Lasheras et al.* Contribution of tap water to patient colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit // *J. hosp. infection.* 2007. Vol. 67. P. 72–78.
36. *Reuter S., Sigge A., Wiedeck H., Trauttmann M.* Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets // *Crit Care Med.* 2002. Vol. 30. P. 2222–2228.
37. *Sabria M., Campins M.* Legionnaires Disease: update on epidemiology and management options // *Am. J. respir. med.* 2003. Vol. 2 (3). P. 235–243.
38. *Sabria M., MODOJ J.M., Garcia-Nunez M. et al.* Environmental cultures and hospital-acquired legionnaires disease: a 5 years prospective study in 20 hospitals of Catalonia // *Spain. Infection control and Hospital epidemiol.* 2004. Vol. 25. P. 1072–1076.
39. *Sheffer P., Stout E., Wagener M., Muder R.* Efficacy of new point of use water filters for preventing exposure to Legionella and waterborne bacteria // *Amer. J. infection Control.* 2005. Vol. 33 (5S). P. 20–23.
40. *Storey M.V., Ashbolt J., Stenstrom T.A.* Biofilms, thermophilic amoebae and Legionella pneumophila – a quantitative risk assesement for distribution water // *Water Science and Technology.* 2004. Vol. 50. P. 77–82.

41. *Stout J., Yu V.L., Vickers R.M., Shonnard J.* Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburg pneumonia agent // *Lancet*. 1982. Vol. 1. P. 471–472.
42. *Stout J.E., Yu V.L.* Hospital-acquired Legionnaires Disease: new developments // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 16 (4). P. 337–338.
43. *Surveillance, prevention and control of infection.-Infection control HAP.* 2005. JCAHO.
44. *Tartakovskiy I., Demina Y., Voronina O. et al.* From large outbreak in Verhnaya Pyshma to effective prevention of legionellosis in Russia // *Legionella 2009: abstract book* // Institut Pasteur. Paris, 2009. P. 58–59.
45. *Tobin J.O., Beare J., Dunmill M.S. et al.* Legionnaires disease in a transplant unit: isolation of the causative agent from shower baths // *Lancet*. 1980. Vol. 2. P. 118–121.
46. *Trautmann M., Lepper P.M., Haller M.* Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism // *Amer. J. infect. control.* 2005. Vol. 33 (5S). P. 41–49.
47. *Trinkwasserverordnung 2001-Drinking water Ordinance (DWO) 2001.*
48. *WHO Recommended Surveillance Standarts.* 2nded. 1999.
49. *World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality.* WHO. 2004.

ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДОНОРА СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

Сергиенко С.К., Резник О.Н., Пустовалов А.А., Логинов И.В.

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Ведение потенциального донора со смертью мозга – один из важнейших моментов в органном донорстве. В мире накоплен большой практический опыт ведения потенциального донора, но нет единого мнения о многих принципиальных моментах. В статье представлен обзор современных представлений о патофизиологии смерти мозга, клинических ее проявлениях и основных принципах ведения донора. Анестезиолог-реаниматолог является ключевой фигурой в подготовке донора к эксплантации, и если качество этого процесса улучшится, увеличится количество донорских органов и выживание реципиентов.

Ключевые слова: смерть мозга, ведение донора.

PRINCIPLES OF INTENSIVE CARE OF BRAIN DEATH DONOR

Sergienko S.K., Reznik O.N., Pustovalov A.A., Loginov I.V.

I.I. Djanelidze Saint-Petersburg State Research Institute for Emergency

Successful donor's programs have to base on the fundamental knowledge about brain death and principles of donor intensive care. In this article there is presented a comprehensive review of modern literature which highlights the main issues in donor care management.

Key words: brain death, donor management.

Последние несколько лет в отечественной трансплантологии ознаменовались увеличением общего числа пересадок органов, открытием новых центров трансплантации и увеличением доли доноров со смертью мозга в структуре органного донорства. Получила распространение концепция трансплантационной координации, что означает более широкое вовлечение в практику донорства врачей анестезиологов-реаниматологов.

Анестезиолог-реаниматолог – ключевая фигура в органном донорстве. Участие в диагностике смерти мозга, выявление потенциального донора и подготовка донора к эксплантации становятся важнейшими задачами врачей отделений интенсивной терапии и реанимаций. Решение первых двух регламентируется и облегчается четкой инструкцией, а также административными и организационными мерами. Однако основная масса отечественных анестезиологов-реаниматологов не имеет четкого представления о современных принципах ведения потенциального донора, а литература по этому вопросу и рекомендации отсутству-

ют. По признанию и западных коллег, «ведение донора – самая запущенная область» [53]. Имеется огромное количество литературы, посвященной различным аспектам ведения потенциального донора, но по многим ключевым вопросам нет единого мнения. Рекомендации современных протоколов основываются на результатах ретроспективных исследований, и для подтверждения эффективности тех или иных положений этих протоколов, по мнению ведущих экспертов, необходимы масштабные рандомизированные контролируемые исследования [27, 55].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СМЕРТИ МОЗГА

Развитие смерти мозга. Классические работы, описывающие последовательность внутричерепных событий при смерти мозга, были выполнены в 80-х годах прошлого века [6, 23, 43]. При запредельном повышении внутричерепного давления или при падении системной гемодинамики перфузия мозга

Статья поступила в редакцию 15.06.10 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства.

Тел. (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yahoo.com

прекращается, развивается ишемия мозга, отек и вклинение ствола головного мозга. Ишемия мозга прогрессирует в рострально-каудальном направлении. В первый момент развития ишемии стволовых образований отмечается их перевозбуждение, за которым следует угасание их функции и гибель. Когда ишемия охватывает «верхний» мозг, кратковременно активируется парасимпатическая система с развитием брадикардии и падением артериального давления. На уровне Варолиева моста наряду с парасимпатической развивается симпатическая активация, что проявляется известным рефлексом Кушинга с артериальной гипертензией и брадикардией. На этом этапе ситуация еще обратима. При распространении ишемии на продолговатый мозг парасимпатический тонус исчезает, и это приводит к резкой активации симпатической системы с выбросом катехоламинов, артериальной гипертензией, тахикардией и увеличением сердечного выброса. Эту бурную вегетативную реакцию в литературе называют «автономным штормом», «катехоламиновой бурей» [5, 6, 9, 12, 13, 21, 23, 34, 43, 47, 48, 54]. Физиологический смысл этой реакции состоит в попытке сохранить перфузию ствола головного мозга. Именно на этом этапе наступает смерть мозга. Достигнув верхних шейных сегментов спинного мозга, ишемия вызывает симпатическую денервацию с утратой вазомоторного тонуса и развитием коллапса. Еще один важнейший момент среди внутричерепных событий – ишемия гипоталамуса и гипофиза, приводящая к глубоким расстройствам гомеостатического контроля [5, 7, 9, 12, 13, 21, 34, 47, 48, 54].

Клинические проявления при смерти мозга разнообразны и не обязательно отмечаются у всех доноров. Возраст, фоновые заболевания, характер основной патологии, стремительность развития событий, особенности лечения пациента и ведения донора будут определять симптоматику в каждом конкретном случае. Данные встречаемости клинических симптомов смерти мозга сильно разнятся. Артериальная гипотензия, требующая введения вазопрессоров, отмечается в 72–97%, несхарный диабет – в 46–79%, легочные осложнения – в 13–39%, электролитные нарушения – в 75%, сердечные аритмии – в 25–65%, сердечно-легочная реанимация – в 25%, коагулопатии – в 5–55%, тромбоцитопения – в 54%, ишемия миокарда – в 30%, метаболический ацидоз – в 11–25%, почечная недостаточность – в 20%, гипоксия – в 11%, положительные бактериальные посевы – в 10% [24, 37, 39, 45]. Как видно, наиболее характерны для смерти мозга нарушения системной гемодинамики и водно-электролитные расстройства.

Нарушения системной гемодинамики являются по своей природе многофакторными. В пер-

вый момент смерти мозга развивается *автономный, или симпатический, шторм*. Он регистрируется у 50% доноров [47]. В считанные секунды развиваются артериальная гипертензия и тахикардия, уровень катехоламинов при этом возрастает в сотни раз, что сопровождается распространенной вазоконстрикцией [7, 43]. Гипердинамическое состояние с резким увеличением энергетической и кислородной потребности миокарда на фоне вазоконстрикции коронарных сосудов приводит к субэндокардиальной ишемии миокарда [23]. Катехоламины обладают прямым кардиотоксическим действием и вызывают структурные повреждения миокарда [43]. Увеличение внутриклеточного Са, нарушение продукции АТФ и образование свободных радикалов усугубляет повреждение миокарда [45]. Симпатический шторм длится короткий период времени, 15–60 мин [13, 48], но повреждение миокарда в эту фазу развития смерти мозга может быть причиной нестабильности гемодинамики в последующем не только у донора, но и у реципиента после пересадки сердца [43, 47]. Меняющийся тонус вегетативной системы, метаболические и электролитные расстройства могут быть причиной разнообразных *нарушений ритма сердца* у донора, иногда фатальных [9, 15, 18, 23, 47, 54]. *Артериальная гипотензия* обусловлена многими факторами и отмечается практически у всех доноров [9, 12, 34, 47, 54]. *Гиповолемия* – самая частая причина гипотензии. Истинная гиповолемия может быть обусловлена дефектами нашего лечения (невосполненная кровопотеря) или его следствием (дегидратация, ограничение жидкости), но чаще всего развивается на фоне несахарного диабета. Утрата вазомоторного тонуса сопровождается депонированием крови с развитием относительной гиповолемии. Мощным фактором гемодинамической нестабильности является *нарушение сократительной способности миокарда* вследствие его повреждения, эндокринопатии, метаболических расстройств. У 20% доноров гипотензия не поддается коррекции, и у 25% нестабильность системной гемодинамики приводит к остановке сердечной деятельности [24]. На фоне артериальной гипотензии ухудшаются перфузия и функция органов потенциального донора [34].

Эндокринные нарушения при смерти мозга были продемонстрированы в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [1, 6, 7, 13, 16, 22, 34, 47, 54]. Функция *задней доли гипофиза* при смерти мозга подавляется [21, 34, 47, 54]. Секреция антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессин) начинает страдать почти мгновенно, как только ишемия захватывает гипоталамус, где он синтезируется. Вазопрессин участвует в регуляции сосудистого тонуса и водного обмена. Период полураспада вазопрессина короткий (10–35 мин), и

поэтому дефицит его начинает проявляться очень быстро у большей части доноров. Развивается несахарный диабет, при котором почки неспособны концентрировать мочу, что проявляется полиурией, низким удельным весом и гипоосмоляльностью мочи, гипернатриемией, гиперосмоляльностью сыворотки и гиповолемией [16, 21, 39, 46, 47, 54]. По поводу функции *передней доли гипофиза* нет единого мнения. Она относительно сохранена из-за особенностей кровоснабжения (гипофизарные экстрадуральные артерии) [21, 25], но разной степени дефицит тиреоидных гормонов (адренкортикотропного, соматотропного) показан многими авторами [1, 2, 6, 7, 22, 47]. Изменения тиреоидного статуса укладываются в так называемый «синдром эутиреоидной слабости», который описан при многих критических состояниях [13, 39, 48]. При этом страдает превращение на периферии неактивного тироксина в активный трийодтиронин (Т3). Дефицит Т3 сопровождается нарушениями метаболизма в миокарде со сдвигом к анаэробному, что в конечном итоге приводит к снижению сократимости миокарда и сердечной слабости [6, 7, 13, 39, 47, 48].

Гипотермия для смерти мозга очень характерна [2, 5, 9, 12, 33, 35, 39, 46–48, 54]. Гибель гипоталамуса приводит к утрате терморегуляции, и на фоне периферической вазодилатации, невозможности мышечной дрожи и снижения метаболизма быстро развивается охлаждение. Донор становится пойкилотермным, зависимым от температуры внешней среды, вводимых растворов. Гипотермия (<35°) чревата депрессией миокарда, нарушениями ритма сердца, полиурией, гипокоагуляцией [2, 39, 47, 54].

Коагулопатия отмечается почти у половины доноров [37] и обусловлена выбросом тканевого тромбoplastина из некротизированной ткани мозга, распространенным повреждением эндотелия, гипотермией, гемодилуцией, системным воспалительным ответом, тромбоцитопенией [10, 18, 45, 48, 54]. Кроме проблем при ведении гипокоагуляция у донора может ухудшить функцию органов у реципиента из-за отложения фибрина и присутствия свободного гемоглобина [45].

Гипергликемия при смерти мозга наблюдается часто и вызвана многими причинами. Хотя уровень инсулина обычно не страдает, но отмечается тканевая резистентность к нему, что приводит к гипергликемии и усугубляет энергетический дефицит [9, 30, 41, 45, 54]. Инфузия растворов глюкозы, катехоламинов способствует развитию гипергликемии. Гипергликемия сопровождается нежелательным осмотическим диурезом, усугубляющим гиповолемию, ацидозом.

Легкие – крайне уязвимый орган у доноров, и поэтому лишь у 20% из них легкие пригодны для

эксплантации [54]. Травма легких, аспирация, пневмония и ятрогенные повреждения (ИВЛ, гипергидратация), системный воспалительный ответ отмечаются у значительной части доноров [9, 14, 18, 21, 41, 54]. Мощное повреждающее воздействие на легкие оказывает автономный шторм [6]. На пике периферической вазоконстрикции давление в левом предсердии может превосходить давление в легочной артерии, что сопровождается кратковременным прекращением легочного кровотока. При этом происходит физическое повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны с выходом альвеолярного экссудата. Развивается так называемый нейрогенный отек легких. В эксперименте он встречался в 36% [6], а у доноров – в 18–19% [24, 45].

Системный воспалительный ответ у донора со смертью мозга теоретически может быть индуцирован множеством факторов, как на этапе лечения критического состояния (основное заболевание, его осложнения, интенсивная терапия), так и в момент развития смерти мозга и при ведении донора (катехоламиновый шторм, гипотензия, нарушения гомеостаза и т. д.). Выполненные в последнее десятилетие многочисленные исследования демонстрируют при смерти мозга значительный выброс провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [3]. Некоторые авторы называют этот процесс цитокиновым штормом и считают одним из важнейших факторов повреждения органов донора, повышенной иммуногенности трансплантата и его дисфункции после пересадки [34, 49].

ВЕДЕНИЕ ДОНОРА

Ведение донора не является автоматическим продолжением лечения больного, хотя используются те же приемы и методики [17, 47]. После установления диагноза смерти мозга прекращаются мероприятия, направленные на обеспечение оптимальных условий для поврежденного головного мозга. Задачу ведения донора упрощенно можно обозначить как поддержание на приемлемом уровне перфузии донорских органов адекватным объемом оксигенированной, физиологичной по составу крови.

Общие вопросы. Мероприятия общего ухода, санации ТБД, регулярные ротации на этапе ведения донора продолжают. Должен быть обеспечен надежный венозный доступ, катетеризирована лучевая артерия, мочевого пузыря, установлен желудочный зонд. Для исключения вредных эффектов *гипотермии* ее следует предупреждать, это легче и безопаснее, чем согреть донора, оптимальная температура >35,5° и <37,5° [9, 33, 42, 54]. Важность *нутриционной поддержки* у донора в настоящее время

мя не выяснена. Экспериментальные данные указывают на истощение запасов гликогена в печени при смерти мозга, и голодание считается фактором риска для донора печени. Некоторые протоколы и авторы рекомендуют продолжить парентеральное и энтеральное питание, если оно проводилось до смерти мозга [22, 42, 46, 47]. Необходимо продолжить и *антибактериальную терапию*, или начать, если подозревается инфекция [9, 29, 42].

Мониторинг витальных функций включает стандартный мониторинг, ЦВД, диурез, центральную t° ; инвазивное артериальное давление крайне желательно. В современных западных протоколах агрессивное ведение донора предполагает катетеризацию легочной артерии и мониторинг центральной гемодинамики [21, 42, 54, 56].

Мониторинг лабораторных показателей. Еще до диагностики смерти мозга пациент должен быть лабораторно обследован (глюкоза, электролиты, осмоляльность, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин и фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, коагулограмма (ПВ, АПТВ, МНО, фибриноген), КОС и газы крови). В процессе ведения донора необходим контроль важнейших показателей – электролитов, глюкозы, газов крови, КОС [29, 42].

Обследование донора. У потенциального донора со смертью мозга должны быть выполнены рутинные Rg грудной клетки, ЭКГ, группа крови и Rh-фактор; могут понадобиться и другие обследования. При предполагаемом заборе сердца абсолютно необходима эхокардиография, легких – бронхоскопия [21, 42, 54].

Системная гемодинамика. Большинство авторов рекомендуют стремиться к следующим параметрам гемодинамики: ЧСС – 60–110 уд./мин; АДср. – 60–90 мм рт. ст.; АДсист. – 90–160 мм рт. ст.; ЦВД – 4–10 мм рт. ст. [5, 9, 12, 17, 21, 22, 28, 29, 41, 42, 46, 55, 56].

Артериальная гипертензия, отмечающаяся в начальную фазу смерти мозга, непродолжительна, но может ухудшить перфузию органов, и целесообразно купировать ее препаратами короткого действия, такими как эсмолол, нитроглицерин [5, 28, 42].

Аритмии в фазу автономного шторма кратковременны и резистентны к терапии. В дальнейшем при возникновении аритмий следует прежде всего исключить факторы, их провоцирующие (гипотермия, гиповолемия, электролитные и КОС-расстройства). Стандартная антиаритмическая терапия проводится при гемодинамически значимых нарушениях ритма [9, 54]. Следует помнить, что при смерти мозга атропин для лечения брадиаритмии (<45 уд./мин) неэффективен и рекомендуются адrenomиметики [9, 54].

Гемодинамическая поддержка. Адекватное восполнение объема – основное условие предупреждения артериальной гипотензии, но практически ни у одного донора не удается обойтись без прессоров. Вазопрессоры применялись в 97,1% случаев в исследовании Salim A. [37]. Вазоконстрикция с гипоперфузией органов, истощение запасов высокоэнергетических субстратов в миокарде, «перенастройка» (down-regulation) катехоламиновых рецепторов – хорошо известные недостатки катехоламинов [12, 21, 25, 35], и поэтому логично стремление к минимально возможной их дозировке [5, 17, 41, 42, 54, 56]. С другой стороны, ретроспективный анализ 1742 доноров показал, что при использовании у них допамина и норадреналина исходы пересадки почек были лучше [40]. Катехоламины позволяют поддерживать перфузию, избегая при этом чрезмерной водной нагрузки, что делает их незаменимыми у донора легких. Единого мнения по поводу наилучшего препарата нет. По-прежнему самым популярным остается *допамин*, но не идеальным. Большая индивидуальная чувствительность, тахикардии, отсутствие пресловутого протекторного ренального эффекта и угнетение функции передней доли гипофиза – основные аргументы критиков [8, 52]. Большинство авторов не рекомендуют превышать темп введения допамина более 10–15 мкг/кг/мин [5, 41, 42, 54, 56]. У *норадреналина* ($\leq 0,2$ мкг/кг/мин) благоприятнее гемодинамический профиль, он улучшает висцеральную перфузию и эффективнее допамина при септическом шоке [19, 20], и поэтому некоторые авторы отдают предпочтение ему [4, 13]. Чистые β -адреноагонисты (*добутамин, изопроterenол*) обладают вазодилаторным эффектом, могут вызвать гипотензию и тахикардии, и их все относят к препаратам второй линии [9, 21, 52, 54].

Возможно, наилучший для гемодинамической поддержки у донора препарат – *вазопрессин*. Вазопрессин обладает антидиуретическим и вазоконстрикторным действием в соотношении 1:1. В малых дозах (до 2–4 Ед/ч) он безопасен, позволяет сократить применение катехоламинов и предупреждает развитие гиповолемии при несахарном диабете [16, 25, 42]. Препарат в России отсутствует. Но и он не решает проблемы. В современных протоколах в случаях, когда стабилизировать гемодинамику, несмотря на эскалацию доз прессоров, не удается, а фракция выброса, по данным УЗИ сердца, менее 45%, рекомендуется *инвазивный мониторинг центральной гемодинамики*, который позволяет проводить гемодинамическую поддержку дифференцированно [29, 42, 54].

Инфузионная терапия. У 70–90% доноров адекватное восполнение и поддержание объема позволяет обходиться минимальными доза-

ми прессоров для обеспечения гемодинамической стабильности [17]. Большинство авторов рекомендуют стремиться к следующим параметрам: ЦВД – 4–12 мм рт. ст., диурез – 1–3 мл/кг/ч, Na – 130–150 ммоль/л, глюкоза – 5,0–8,0 ммоль/л, Ht – 30, Hb – 100 г/л [9, 17, 29, 39, 42, 46, 47, 54]. *Кристаллоиды* – основная инфузионная среда, и с них начинают восполнение дефицита ОЦК, причем первую дозу 500 мл вводят почти болюсно. Темп поддержания определяется параметрами гемодинамики и диурезом, а вид среды (кристаллоиды и/или 5% глюкоза) – лабораторными данными (Na, глюкоза) [25, 29, 32, 35, 46, 54]. При выраженном дефиците используются *коллоиды*, и многие отдают предпочтение 5–20% растворам альбумина [12, 25, 29, 32]. К другим коллоидам отношение не столь единодушное. Гидроксиэтилкрахмалы некоторые используют [5, 9, 25], но многие избегают, особенно у доноров почек, опасаясь повреждения тубулярного аппарата [12, 54]. В ряде протоколов упоминаются препараты желатина [50].

Анемия. Критический уровень Hb – 70–80 г/л Ht – 25–28. Все авторы рекомендуют корректировать анемию должным образом [9, 16, 29, 46, 54].

Коагулопатии. Оптимальные показатели системы гемостаза у донора: тромбоциты >80–100 тыс., фибриноген – 2–4 г/л, протромбиновое время (ПВ) <14,5 с, парциальное тромбопластиновое время (ПТВ) – 36,5 с, МНО <2,0. При клинически значимых нарушениях используют плазму, тромбовзвесь и криопреципитат [2, 5, 9, 12, 29, 37, 45, 46, 54].

Глюкоза крови. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы крови в пределах 5–8 ммоль/л [5, 9, 12, 18, 25, 29, 30, 41, 42, 45, 46, 50, 54].

Несахарный диабет. Оптимальный темп диуреза у донора – 1–3 мл/кг/ч, Na – 130–150 ммоль/л. Полиурия любого генеза опасна гиповолемией и электролитными нарушениями. Необходимо исключить осмотический, «холодовой» и физиологический диурез. Если высокий темп полиурии (>4 мл/кг/ч) сочетается с низким удельным весом (<1,005) и гипоосмоляльностью мочи (<200–300 мосм/л), гипернатриемией (>145–150 ммоль/л) и гиперосмоляльностью (>300–310 мосм/л), состояние расценивается как несахарный диабет [9, 12, 21, 25, 32, 39, 41, 42, 45, 46, 48, 54]. При диурезе не более 300 мл/ч достаточно увеличить объем инфузии (5% глюкоза, мл за мл мочи), если темп диуреза более 300 мл/ч, обязательно используется АДГ [2, 5, 21, 25, 29, 32, 42, 46, 54]. Есть две формы АДГ – вазопрессин, у нас отсутствующий, и *десмопрессин* (1-desamino-8D-arginine vasopressin, DDAVP). Последний гораздо более селективный (2000–4000 : 1) и действует длительно (6–24 ч). К сожалению, в России парентеральная форма также отсутствует, но имеется таблетированная (Минирин в желудоч-

ный зонд по 0,2–0,6 мг) и интраназальная (Адиуретин по 0,2–0,4 мкг).

Электролитные расстройства чаще всего являются следствием неконтролируемой полиурии [2, 5, 9, 32, 35, 42, 46]. Гипернатриемия (>150 ммоль/л) у донора встречается в 59% [2, 32]. Она недопустима у донора печени, так как чревата дисфункцией трансплантата и увеличением смертности после пересадки [16, 22]. Гипернатриемия корректируется устранением дефицита «свободной воды» (введение 5% глюкозы), ограничением введения Na. Полиурия приводит к дефициту электролитов (K, Mg, P, Ca), опасному аритмиями и снижением сократимости миокарда [32]. Повышение их концентрации наблюдается реже и требует исключения почечной недостаточности [32]. Гипо- и гиперкалиемия могут отмечаться и при нарушениях КОС и должны корректироваться.

КОС. Цель – поддержание следующих параметров: pH 7,35–7,45, pCO₂ 35–45 мм рт. ст., BE ± 2,3. Самые частые нарушения – метаболический ацидоз, респираторный алкалоз/ацидоз [31, 35]. Респираторные нарушения корректируются изменением параметров ИВЛ. Метаболический ацидоз обычно является признаком гипоперфузии тканей вследствие гиповолемии, особенно если сочетается с высоким уровнем лактата, другого маркера тканевой гипоксии [31, 35]. Ацидоз усугубляет гемодинамическую нестабильность. Главное средство борьбы с ним – улучшение тканевой перфузии. На фоне дефицита свободной воды вследствие полиурии может отмечаться метаболический алкалоз. Коррекция нарушений КОС требует прежде всего устранения причин, приводящих к этим расстройствам.

Респираторная терапия. Адекватная оксигенация и вентиляция являются критическим моментом обеспечения кардиоваскулярной стабильности. Оптимальные показатели: pO₂ арт > 100 мм рт. ст., SpO₂ > 95%, pCO₂ 35–45 мм рт. ст., pH 7,35–7,45, EtCO₂ 35–45 мм рт. ст. Примерные параметры ИВЛ: FiO₂ 0,4, ДО 6–8 мл/кг, PEEP 5 см H₂O, пиковое давление < 35 см H₂O, статическое давление < 30 см H₂O [9, 21, 35, 42, 46, 54]. У потенциального донора легких адекватная вентиляция должна быть обеспечена максимально щадящим этот орган способом, проводится профилактика ателектазов (санации ТБД, рекрут-маневры, бронхоскопии). Важным моментом является инфузионная терапия, так как гипергидратация недопустима и легкие у такого донора должны быть «сухими» [9, 42, 54].

Заместительная гормональная терапия была разработана и внедрена в 80-х годах [7]. Сторонники ее утверждают, что при использовании у донора комбинации тиреоидных гормонов, метилпреднизолона, вазопрессина и инсулина снижается по-

требность в вазопрессорах, стабилизируется гемодинамика и улучшаются результаты пересадки органов [36, 53, 56]. Не все считают эффективность заместительной гормональной терапии доказанной, и необходимость дальнейших современных исследований очевидна [12, 27, 29, 35, 39, 51]. Во многих современных протоколах она рекомендуется как последняя ступень гемодинамической поддержки [9, 13, 21, 25, 36, 38, 42, 45, 46, 48, 53, 54, 56]. В России отсутствуют ампулированные формы тиреоидных гормонов, вазопрессина. Метилпреднизолон почти безоговорочно рекомендуется в дозе 15 мг/кг 1 раз в сутки многими авторами и протоколами при подготовке донора легких [2, 13, 25, 36, 39, 41, 42, 54]. Он способствует стабилизации легочной функции у донора, возможно благодаря уменьшению воспалительного ответа.

Анестезиологическое обеспечение во время операции забора органов в литературе почти не обсуждается и в протоколах опускается. Между тем операция мультиорганного забора – травматичное и длительное вмешательство у «объекта со значительными физиологическими расстройствами» [15], во время которого может усугубиться ишемия органов и донора можно потерять. Необходимо продолжить проводившийся мониторинг, в том числе и лабораторный, инфузию, инотропную поддержку и т. д. Миоплегия необходима для выключения возможных спинальных автоматизмов и для облегчения работы хирурга [12, 15]. Наибольшие споры вызывает использование наркотических анальгетиков для подавления возможных спинальных рефлексов и прессорных реакций [11, 15, 44, 57]. Многие считают достаточным использование с этой целью гипотензивных препаратов короткого действия [15, 44]. В России анестезиолог лишен выбора, так как мы не можем вводить учетные препараты пациенту, который уже умер и история болезни закрыта. После проксимальной окклюзии аорты и начала промывания органов анестезиологическое обеспечение прекращается.

В последние годы в отечественной трансплантологии и органном донорстве наметились положительные тенденции. Ведение потенциального донора – важнейший аспект проблемы. Если нам удастся улучшить качество этого процесса, увеличится количество донорских органов и улучшится выживание реципиентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов И.А., Сазонцева И.Е., Мойсюк Я.Г., Ермоленко А.Е., Ильницкий В.В. Нейроэндокринные расстройства у доноров со смертью мозга во время операций мультиорганного забора // Анестезиология и реаниматология. 1992. № 1. С. 52–56.
2. Arbour R. Clinical management of the organ donor // AACN Clin Issues. 2005. Vol. 16. P. 551–580.
3. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor // Acta Anaesthesiol Scand. 2009. Vol. 53. P. 425–435.
4. Chamorro C., Silva J.A., Romera M.A. Cardiac donor management: another point of view // Transplant Proc. 2003. Vol. 35. P. 1935–1937.
5. Cohen J., Chernov K., Ben-Shimon O., Singer P. Management of the brain-dead, heart-beating potential donor // Isr. Med. Assoc. J. 2002. Vol. 4. P. 243–246.
6. Cooper D.K., Novitzky D., Wicomb W.N. The pathophysiological effects of brain death on potential donor organs, with particular reference to the heart // Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1989. Vol. 71. P. 261–266.
7. Cooper D.K., Novitzky D., Wicomb W.N. et al. A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors // Front Biosci. 2009. Jan 1. Vol. 14. P. 3750–3770.
8. Debaveye Y.A., Van den Berghe G.H. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? // Anesth. Analg. 2004. Vol. 98. P. 461–468.
9. Dictus C., Vienenkoetter B., Esmailzadeh M., Unterberg A., Ahmadi R. Critical care management of potential organ donors: our current standard // Clin. Transplant. 2009. Vol. 23 (Suppl. 21). P. 2–9.
10. DuBose J., Salim A. Aggressive Organ Donor Management Protocol // Journal of Intensive Care Medicine. 2008. Vol. 23. P. 367–375.
11. Fitzgerald R.D., Hieber C., Schweitzer E. et al. Intraoperative catecholamine release in brain-dead organ donors is not suppressed by administration of fentanyl // Eur. J. Anaesthesiol. 2003. Vol. 20. P. 952–956.
12. Hevesi Z.G., Lopukhin S.Y., Angelini G., Coursin D.B. Supportive care after brain death for the donor candidate // Int. Anesthesiol. Clin. 2006. Vol. 44 (3). P. 21–34.
13. Hing A., Hicks M., Gao L. et al. The case for a standardised protocol that includes hormone resuscitation for the management of the cadaveric multi-organ donor // Critical Care and Resuscitation. 2005. Vol. 7. P. 43–50.
14. Gasser M., Waaga A.M., Laskowski I.A., Tilney N.L. Organ transplantation from brain-dead donors: its impact on short- and long-term outcome revisited // Transplantation Reviews. 2001. Vol. 15. P. 1–10.
15. Gelb A.W., Robertson K.R. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation // Can. J. Anaesth. 1990. Vol. 37. P. 806–812.
16. Kutsogiannis D.J., Pagliarello G., Doig C., Ross H., Shemie S.D. Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature // Can. J. Anaesth. 2006. Vol. 53. P. 820–830.
17. Lopez-Navidad A., Caballero F. For a rational approach to the critical points of the cadaveric donation process // Transplant Proc. 2001. Vol. 33. P. 795–805.
18. MacLean A., Dunning J. The retrieval of thoracic organs: donor assessment and management // British Medical Bulletin. 1997. Vol. 53. P. 829–843.
19. Marik P.E., Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic

- nin oxygen utilization in hyperdynamic sepsis // *JAMA*. 1994. Vol. 272. P. 1354–1357.
20. *Martin C., Viviani X., Leone M., Thirion X.* Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock // *Crit Care Med*. 2000. Vol. 28. P. 2758–2765.
 21. *Mascia L., Mastromauro I., Viberti S., Vincenzi M., Zanello M.* Management to optimize organ procurement in brain dead donors // *Minerva Anestesiol*. 2009 Mar. Vol. 75. P. 125–133.
 22. *Medical management to optimize donor organ potential: A Canadian Forum // Report and recommendations*. February 23–25, 2004. Mont Tremblant, Quebec.
 23. *Novitzky D., Horak A., Cooper D.K., Rose A.G.* Electrocardiographic and histopathologic changes developing during experimental brain death in the baboon // *Transplant Proc*. 1989. Vol. 21. P. 2567–2569.
 24. *Nygaard C.E., Townsend R.N., Diamond D.L.* Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a Level I trauma center // *J. Trauma*. 1990. Vol. 30. P. 728–732.
 25. *Phongsamran P.V.* Critical care pharmacy in donor management // *Prog. Transplantation*. 2004. Vol. 14 (2). P. 105–113.
 26. *Powner D.J.* Donor care before pancreatic tissue transplantation // *Prog. Transplant*. 2005. Vol. 15. P. 129–136.
 27. *Powner D.J.* Aggressive donor care—to what end? // *Intensive Care Med*. 2008. Vol. 23. P. 409–411.
 28. *Powner D.J., Darby J.M.* Management of variations in blood pressure during care of organ donors // *Prog. Transplant*. 2000. Vol. 10. P. 25–30.
 29. *Powner D.J., Darby J.M., Kellum J.A.* Proposed treatment guidelines for donor care // *Prog. Transplant*. 2004. Vol. 14. P. 16–26.
 30. *Powner D.J., Hernandez M.* A review of thyroid hormone administration during adult donor care // *Prog. Transplant*. 2005. Vol. 15. P. 202–207.
 31. *Powner D.J., Kellum J.A.* Maintaining acid-base balance in organ donors // *Prog. Transplant*. 2000. Vol. 10. P. 98–105.
 32. *Powner D.J., Kellum J.A., Darby J.M.* Abnormalities in fluids, electrolytes, and metabolism of organ donors // *Prog. Transplant*. 2000. Vol. 10. P. 88–94.
 33. *Powner D.J., Reich H.S.* Regulation of coagulation abnormalities and temperature in organ donors // *Prog. Transplant*. 2000. Vol. 10. P. 146–151.
 34. *Pratschke J., Neuhaus P., Tullius S.G.* What can be learned from brain-death models? // *Transplant International*. 2005. Vol. 18. P. 15–21.
 35. *Ramos H.C., Lopez R.* Critical care management of the brain-dead organ donor // *Curr Opin Organ Transplant*. 2002. Vol. 7. P. 70–75.
 36. *Rosendale J.D., Chabalewski F.L., McBride M.A.* Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol // *Am. J. Transplant*. 2002. Vol. 2. P. 761–768.
 37. *Salim A., Martin M., Brown C. et al.* Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval // *Am Surg*. 2006. Vol. 72. P. 377–381.
 38. *Salim A., Vassiliu P., Velmahos G.C. et al.* The role of thyroid hormone administration in potential organ donors // *Arch Surg*. 2001. Vol. 136. P. 1377–1380.
 39. *Saner F.H., Kavuk I., Lang H. et al.* Organ protective management of the brain-dead donor // *Eur. J. Med. Res*. 2004. Vol. 9. P. 485–490.
 40. *Schnuelle P., Berger S., de Boer J. et al.* Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation // *Transplantation*. 2001. Vol. 72. P. 455–463.
 41. *Shah V.R.* Aggressive Management of Multiorgan Donor // *Transplant Proc*. 2008. Vol. 40. P. 1087–1090.
 42. *Shemie S.D., Ross H., Pagliarello J. et al.* Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential // *Can. Med. Assoc. J*. 2006. Vol. 174 (6). P. 13–32.
 43. *Shivalkar B., Van Loon J., Wieland W. et al.* Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function // *Circulation*. 1993. Vol. 87. P. 230–239.
 44. *Sinner B., Graf B.M.* Anaesthesie zur Organentnahme [Anaesthesia for organ explantation] // *Der Anaesthesist*. 2002. Vol. 51. P. 493–511.
 45. *Smith M.* Physiologic Changes During Brain Stem Death—Lessons for Management of the Organ Donor // *J. Heart Lung Transplant*. 2004. Vol. 23. S. 217–222.
 46. *Stocker R., Burgi U., Rohling R.* Intensive care of the multiorgan donor // *Eur. J. Trauma*. 2000. Vol. 26. P. 53–61.
 47. *Tuttle-Newhall J.E., Collins B.H., Kuo P.C. et al.* Organ donation and treatment of the multiorgan donor // *Curr. Prob. Surg*. 2003. Vol. 40 (5). P. 253–310.
 48. *Ullah S., Zabala L., Watkins B., Schmitz M.L.* Cardiac organ donor management // *Perfusion*. 2006. Vol. 21. P. 93–98.
 49. *Venkataraman R., Song M., Lynas R., Kellum J.A.* Hemoadsorption to improve organ recovery from brain-dead organ donors: a novel therapy for a novel indication? // *Blood Purif*. 2004. Vol. 22. P. 143–149.
 50. *Venkateswaran R.V., Patchell V.B., Wilson I.C. et al.* Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation // *Ann Thorac Surg*. 2008. Vol. 85. P. 278–286.
 51. *Venkateswaran R.V., Steeds R.P., Quinn D.W. et al.* The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial // *Eur Heart J*. 2009. Vol. 30. P. 1771–1780.
 52. *Vroom M.B.* An overview of inotropic agents // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006. Vol. 10. P. 246–252.
 53. *Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., Wallwork J., Large S.R.* Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique // *J. Heart Lung Transplant*. 1995 Jul-Aug. Vol. 14 (4). P. 734–742.
 54. *Wood K.E., Becker B.N., McCartney J.G., D'Alessandro A.M., Coursin D.B.* Care of the potential organ donor // *Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 2730–2739.

-
55. Wood K.E., Coursin D.B. Intensivists and organ donor management // *Current opinion in anaesthesiology*. 2007. Vol. 20. P. 97–99.
56. Zaroff J.G., Rosengard B.R., Armstrong W.F. et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor // *Cardiac recommendations*, March 28–29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 836–841.
57. Young P.J., Matta B.F. Anaesthesia for organ donation in the brainstem dead-why bother? // *Anaesthesia*. 2000. Vol. 55. P. 105–106.

АНТИКОАГУЛЯЦИЯ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ: КЛАССИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Строков А.Г., Поз Я.Л.

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

Применение антикоагулянтов является одним из ключевых моментов при заместительной почечной терапии. В данном обзоре литературы рассмотрены традиционная гепаринизация и ее осложнения, низкомолекулярные гепарины, широко применяющиеся в программном гемодиализе, безгепариновый диализ, регионарная цитратная антикоагуляция, а также современные альтернативные антикоагулянты.

Ключевые слова: антикоагуляция, гепарин, низкомолекулярные гепарины, гемодиализ, заместительная почечная терапия.

CLOTTING PREVENTION IN RENAL REPLACEMENT THERAPY: CLASSICAL APPROACHES AND NEW OPPORTUNITIES

Strokov A.G., Poz Y.L.

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

Clotting prevention is one of the key problems in renal replacement therapy. In this review traditional heparinization and its complications, low molecular weight heparins, which are wide used in programme haemodialysis, treatment without anticoagulants, regional citrate anticoagulation, as well as new alternative anticoagulants are considered.

Key words: anticoagulation, heparin, low molecular weight heparins, haemodialysis, renal replacement therapy.

В первой половине XX века выделение чистого гепарина явилось одним из основных факторов, предопределивших возможность внедрения в клиническую практику искусственной почки – гемодиализа. Антикоагуляция в контуре экстракорпорального кровообращения – практически неперемное условие проведения процедур почечной заместительной терапии как при хронической, так и при острой почечной недостаточности. Тромбоз экстракорпорального контура ограничивает эффективность лечения, повышает его стоимость в связи с потребностью в замене одноразовой системы, и конечно, приводит к кровопотере.

В экстракорпоральном контуре кровь пациента контактирует с множеством инородных материалов: поливинилхлоридом кровопроводящих магистралей, силиконовой резиной насосных сегментов, полиуретаном торцевой заливки капиллярных

масс-обменников (диализаторов и гемофильтров), поликарбонатом их корпуса и др. Основное значение имеет контакт с мембраной масс-обменника, поскольку в этом случае площадь контакта максимальна, а линейная скорость кровотока минимальна на всем протяжении экстракорпорального контура. На искусственных поверхностях происходит депозиция плазменных белков, а также инициирующего контактного каскада коагуляции XII фактора и элементов калликреиновой системы. Однако основным в образовании тромбов считается активация клеточных элементов крови – лейкоцитов и моноцитов, инициирующая высвобождение тканевых факторов, которые опосредованно через фактор VIIa активируют фактор X. В результате на поверхности тромбоцитов с вовлечением других факторов свертывания (V, VIII, IX, XI) происходит генерация тромбина из протромбина. Тромбин (фактор IIa), в

Статья поступила в редакцию 24.08.10 г.

Контакты: Строков Александр Григорьевич, зав. отделением гемодиализа.

Тел. (499) 156-88-22, e-mail: medick@bk.ru

свою очередь, вызывает конверсию фибриногена в фибрин.

Антикоагулянтные свойства гепарина связаны с его способностью активировать антитромбин – естественный антикоагулянт, связывающий прежде всего факторы IIa и Xa, но воздействующий и на другие факторы (IXa, XIa). Кроме того, под воздействием гепарина происходит высвобождение ингибиторов тканевого фактора. До сих пор гепарин остается самым распространенным антикоагулянтом при проведении сеансов заместительной почечной терапии. Действие препарата развивается быстро, а период полураспада невелик (около 1,5 ч) [5]. Дозированное введение нефракционированного гепарина возможно контролировать с использованием рутинных тестов свертывания крови, таких как АВС, АЧТВ и даже просто по времени свертывания цельной крови. При передозировке имеется возможность использования антидота (протамин-сульфата). Не в последнюю очередь популярность гепарина связана с доступностью и дешевизной его лекарственных форм.

Однако возможности использования гепарина ограничены у пациентов с опасностью развития кровотечения или при необходимости проведения лечения на фоне коагулопатии. Это особенно актуально при лечении пациентов с острым повреждением почек, нередко возникающим в раннем послеоперационном периоде, когда опасность кровотечений максимальна. Кроме того, введение гепарина может вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению, гиперкалиемию, связанную с гипоальдостеронизмом, остеопороз, аллергические реакции, некрозы кожи. Такие осложнения, к счастью, довольно редки, а вот нарушения липидного обмена [30] и остеопороз в той или иной степени являются универсальными при гепаринотерапии. У пациентов, годами находящихся на программном гемодиализе, данные побочные эффекты могут существенно влиять на результаты лечения. В связи с этими обстоятельствами поиск альтернативных схем антикоагуляции остается одним из основных направлений в области почечной заместительной терапии.

Лечение без антикоагулянтов

Идеальным вариантом было бы создание системы экстракорпорального кровообращения, не требующей применения антикоагулянтов. На сегодняшний день эта задача представляется малореальной, хотя показано, что современные мембраны, прежде всего синтетические, активируют каскад коагуляции в меньшей степени [8]. Но даже применение диализаторов и кровопроводящих магистралей, на поверхности которых фиксирован не-

фракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины, не позволяет сделать безгепариновый диализ рутинной процедурой [7, 13, 14]. Сама геометрия потока крови в экстракорпоральном контуре, наличие зон турбулентности и застоя, влияние деформации сдвига и контакта с воздухом приводят к активации коагуляции. Определенные технические правила проведения лечения – поддержание высокого кровотока, ограничение скорости ультрафильтрации, применение предилуционных вариантов замещения, периодическая промывка системы и другие – позволяют при постоянном контроле со стороны персонала обеспечить достаточную (3–4 ч) продолжительность лечения без введения антикоагулянтов [19].

Однако в рутинном программном гемодиализе подобные процедуры применяются в исключительных случаях при непосредственной опасности геморрагических осложнений. Ведь помимо того, что такие процедуры чрезвычайно трудоемки, при выраженном тромбозе системы может развиваться коагулопатия потребления. В случаях же применения продленных методик, прежде всего при лечении острой почечной недостаточности, потребность в антикоагуляции зачастую предопределяется самой продолжительностью процедуры. Тем не менее, по данным наблюдательных исследований, до трети продленных процедур проводятся без применения антикоагулянтов [31], что связано, очевидно, с коагулопатией, характерной для многих пациентов в отделениях интенсивной терапии [32].

Регионарная гепаринизация с инактивацией гепарина протамин-сульфатом в венозной магистральной перед возвращением крови пациенту на сегодняшний день не практикуется. Поскольку период полураспада протамин-сульфата короче, чем у гепарина, по окончании процедуры весьма вероятен «синдром отдачи», когда высвобождающийся гепарин может вызывать кровотечение.

При имеющемся риске геморрагических осложнений применяются схемы редуцированной гепаринизации (например, болюс при подключении в дозе 20–30 МЕ/кг с последующей инфузией 5–10 МЕ/кг в час под контролем АЧТВ) или альтернативные методы антикоагуляции.

Регионарная антикоагуляция цитратом натрия

Введение цитрата перед диализатором или фильтром приводит к хелатированию ионизированного кальция и снижению его концентрации в крови. При концентрации цитрата на входе в фильтр 3–5 ммоль/л концентрация ионизированного кальция не превышает 0,35 ммоль/л. Этот параметр может использоваться для лабораторного контроля

адекватности введения цитрата в зависимости от скорости кровотока. При диализе или гемодиализе диализирующая жидкость не должна содержать ион кальция. Цитрат частично удаляется в масс-обменнике (его клиренс и коэффициент просеивания сравнимы с таковыми для мочевины) [20], частично метаболизируется в организме пациента, высвобождая связанный кальций. Потери кальция восполняются перед возвращением крови пациенту, поэтому воздействия на системную коагуляцию при правильном балансе не происходит.

Нагрузка цитратом может быть небезразличной для пациентов с дисфункцией печени или сниженной тканевой перфузией. Аккумуляция цитрата в организме приводит к гипокальциемии и нарушениям кислотно-основного равновесия [6, 26]. Лабораторный контроль концентрации цитрата в крови сложен, однако недостаточный метаболизм цитрата можно предполагать при развитии метаболического ацидоза и снижении концентрации ионизированного кальция. Наиболее специфичным признаком является высокое (свыше 2:1) соотношение концентраций общего и ионизированного кальция [3]. При избыточном введении цитрата пациенту с нормальной метаболической способностью аккумуляция цитрата сопровождается алкалозом и гипокальциемией. Таким образом, при использовании цитрата в качестве антикоагулянта нельзя забывать о его буферных свойствах.

С технической точки зрения антикоагуляция цитратом довольно сложна, ее схемы меняются в зависимости от вида и эффективности лечения, а также метаболических свойств организма пациента, и требуют строгого лабораторного контроля. Все это ограничивает ее рутинное применение. Тем не менее большинство исследований показывает снижение риска кровотечений и продление срока службы системы экстракорпорального кровообращения при использовании цитрата в сравнении с обычной гепаринизацией [2].

Низкомолекулярные гепарины

Обычный нефракционированный гепарин – природный антикоагулянт, высвобождаемый преимущественно тучными клетками, – представляет собой линейную молекулу высокосульфатированного полисахарида с молекулярной массой до 40 кДа. Большинство лекарственных форм содержат молекулы величиной 12–15 кДа. Из-за большого количества сульфатных групп молекулы гепарина имеют сильный отрицательный заряд и в результате способны неспецифически связываться с белками, эндотелием, макрофагами и искусственными поверхностями. Такие свойства ограничивают биодоступность нефракционированного гепарина.

Низкомолекулярные гепарины производятся из нефракционированного путем химической или ферментной обработки, в результате которой величина молекул составляет 2–6 кДа. Из-за малых размеров молекул способность низкомолекулярных гепаринов связывать тромбин ограничена, их действие определяется преимущественно угнетением активации фактора Ха при связывании с антитромбином. Низкомолекулярные гепарины отличаются большей биодоступностью и предсказуемым клиренсом, преимущественно почечным. Это делает возможным их использование в рамках профилактической антикоагулянтной терапии в течение длительных периодов времени без лабораторного контроля. При снижении функции почек эти препараты могут накапливаться, увеличивая риск кровотечения. Эта аккумуляция, впрочем, по-разному выражена у различных низкомолекулярных гепаринов, что может быть связано с разной длиной молекулярной цепи препарата [15]. В частности, далтепарин характеризуется наиболее высокой молекулярной массой среди всех препаратов этой группы. Фармакокинетические исследования показывают, что это свойство сочетается с меньшим соотношением анти-Ха/анти-Па факторов, а выведение вещества в меньшей степени зависит от функции почек. В эксперименте с использованием радиоактивно меченного далтепарина было показано, что через почки выводится 69% препарата, однако это, по-видимому, касается неактивных метаболитов, так как в другом исследовании в моче здоровых добровольцев активность анти-фактора Ха составляла менее 10% от активности введенной дозы [29]. У критически тяжелых пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, получавших далтепарин в дозе 5000 МЕ один раз в сутки для профилактики тромбоза глубоких вен, биоаккумуляции препарата не отмечалось, что было подтверждено контролем уровня анти-Ха-активности на 3, 10 и 17-й дни лечения [11]. Подобные же результаты были получены в группах больных с нарушением функции почек различной выраженности, которым далтепарин также назначали для профилактики венозной тромбоземболии. Исследование активности анти-фактора Ха в течение 20 дней не выявило накопления препарата даже у пациентов с клубочковой фильтрацией в диапазоне 30–10 мл/мин [29].

Результаты исследований и опыт применения низкомолекулярных гепаринов отражены в 8-м издании Рекомендаций по антитромботической и тромболитической терапии. «Состояние функции почек следует учитывать при принятии решений, касающихся использования и/или дозировки низкомолекулярного гепарина, фондапарина и других антитромботических препаратов, которые удаляются из организма через почки, особенно у пожилых, боль-

ных сахарным диабетом, и пациентов с высоким риском кровотечения (класс 1А). В зависимости от обстоятельств рекомендуется отказ от использования антикоагулянтов, биоаккумулирующихся при почечной недостаточности, применение пониженной дозы препарата, мониторинг его концентрации или антикоагуляционного эффекта (класс 1В)» [15].

Период полувыведения низкомолекулярных гепаринов в несколько раз продолжительнее в сравнении с обычным гепарином. Благодаря этому они с успехом применяются в программном гемодиализе [28]. Однократное болюсное введение необходимой дозы обеспечивает адекватную антикоагуляцию в течение 4-часовой процедуры [1]. Более продолжительные сеансы (до 6 ч) также не требуют дополнительного болюса у большинства пациентов. При использовании высокопроницаемых диализных мембран, особенно в рамках конвективных процедур, часть вводимого низкомолекулярного гепарина может удаляться через мембрану. Обычно это не создает проблем и не требует увеличения дозы, однако некоторые авторы рекомендуют в таких случаях вводить антикоагулянт в венозную магистраль [10]. Остаточная анти-Ха-активность после процедуры гемодиализа у различных низкомолекулярных гепаринов неодинакова. Так, уровень анти-Ха-активности через 4 часа после однократного болюсного введения составлял 0,2–0,26 МЕ/мл для далтепарина, 0,38–0,40 МЕ/мл для эноксапарина и 0,50–0,60 МЕ/мл для надропарина [22].

Случаи геморрагических осложнений у пациентов на гемодиализе, связанные с передозировкой низкомолекулярных гепаринов, чрезвычайно редки. Частота их существенно ниже, чем при использовании нефракционированного гепарина, и имеет тенденцию к снижению в связи с накоплением опыта применения данных препаратов и постепенного уменьшения стандартных дозировок в сравнении с рекомендуемыми производителями [4]. Как правило, определения анти-Ха-активности в стандартной практике диализа не требуется. При отработке необходимых конкретному пациенту дозировок низкомолекулярных гепаринов персонал ориентируется на состояние системы экстракорпорального кровообращения после процедуры и продолжительность кровотечения из мест пункции артериовенозной фистулы [10].

Одним из отрицательных свойств гепарина является его способность активировать липопротеинлипазу. При постоянном введении это приводит к истощению этой ферментной системы и усугублению нарушений липидного обмена, характерных для хронической почечной недостаточности. В ряде исследований было показано благотворное влияние низкомолекулярных гепаринов на липидный профиль. Так, после перевода гемодиализных па-

циентов с нефракционированного гепарина на далтепарин отмечалось снижение общего холестерина и триглицеридов с одновременным увеличением пропорции холестерина липопротеидов высокой плотности [35]. Поскольку патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной смерти пациентов на гемодиализе, такое положительное воздействие может оказаться немаловажным. Имеются также данные о меньшем влиянии низкомолекулярных гепаринов на развитие остеопороза в сравнении с нефракционированным гепарином [21], однако достоверных исследований на этот счет не имеется. Это касается и вопроса о влиянии низкомолекулярных гепаринов на выработку альдостерона, и соответственно, кинетику калия.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – одно из самых грозных осложнений гепаринотерапии. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения I типа связана с активацией тромбоцитов под воздействием гепарина. Обычно наблюдающееся умеренное снижение числа тромбоцитов не требует отмены препарата. II тип гепарин-индуцированной тромбоцитопении обусловлен выработкой антител к комплексам гепарина с ТФ4 (тромбоцитарным фактором 4). При этом на фоне выраженного падения числа тромбоцитов развивается гиперкоагуляция с тромботическими осложнениями. В диализной практике это может проявляться быстрым формированием «светлых» тромбов в экстракорпоральной системе после введения гепарина. В нескольких исследованиях с большим числом наблюдений, а также в одном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что при использовании низкомолекулярных гепаринов гепарин-индуцированная тромбоцитопения встречается с меньшей частотой [24]. У пациентов на программном гемодиализе отмечается более чем трехкратное снижение частоты гепарин-индуцированной тромбоцитопении при использовании низкомолекулярных гепаринов [9].

Таким образом, низкомолекулярные гепарины стали антикоагулянтами первого ряда в программном гемодиализе, что и было зафиксировано в Европейских рекомендациях по оптимальной практике гемодиализа, вышедших в 2002 г. [12]. В практике лечения острой почечной недостаточности постоянными методами данные препараты представлены более скромно: если нефракционированный гепарин применяется приблизительно в 40% случаев, а цитрат натрия – в 10%, то низкомолекулярные гепарины – в 4% [31]. Связано это с тем, что при длительном лечении, продолжающемся порой неделями, бывает трудно дозировать низкомолекулярные гепарины. Период их полувыведения на фоне полиорганной недостаточности может существенно меняться, нельзя также исключить влияние самой

процедуры. Определение анти-Ха-активности доступно далеко не во всех клиниках, кроме того, не показана корреляция уровня анти-Ха-активности с риском развития кровотечения [16]. Считается, что наиболее эффективным и безопасным является постоянное введение низкомолекулярных гепаринов, обеспечивающее уровень анти-Ха-активности в пределах 0,2–0,35 Ед/мл.

Альтернативные антикоагулянты

Альтернативные антикоагулянты используются, как правило, в исключительных случаях, при невозможности применения гепаринов. Подобные ситуации ограничиваются случаями гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа и недостаточности антитромбина.

Прямые ингибиторы тромбина (рекомбинантный гирудин, аргатробан, дерматан сульфат). Применение гирудина ограничивается большим числом побочных реакций, длительным периодом полувыведения (до 360 ч) и необходимостью контроля концентрации по экариновому времени свертывания или при помощи хроматографии [33]. Аргатробан может оказаться препаратом выбора [17, 24], так как его выведение происходит в печени, а для отработки дозировки может использоваться показатель АЧТВ [23]. Имеется сообщение об успешном применении дерматана сульфата при постоянной вено-венозной гемофильтрации [34]. *Нафамостат мезилат* помимо воздействия на тромбин обладает ингибирующей способностью в отношении фактора Ха и калликреиновой системы [25].

Прямые ингибиторы фактора Ха (данапород, фондапаринукс). Данные препараты отличаются длительным (более суток) периодом полувыведения. У диализных пациентов это может приводить к накоплению анти-Ха-активности, что требует ее регулярного определения [18, 23].

Ингибиторы активации тромбоцитов (простагландины I и I₂). Имеются исследования относительно их эффективности при проведении постоянных методов заместительной терапии [27]. Препятствием широкому использованию простагландинов служит их высокая стоимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день имеется немало возможностей для того, чтобы при применении различных методов заместительной почечной терапии обеспечить баланс между адекватной антикоагуляцией и риском геморрагических осложнений с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Тем не менее разработка новых антикоагу-

лянтов и оптимальных режимов применения имеющихся препаратов требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шило В.Ю.* Низкомолекулярные гепарины в гемодиализе: многолетний опыт применения далтепарина // Клиницист. 2008. Vol. 2. P. 55–61.
2. *Bagshaw S.M., Laupland K.B., Boiteau P.J., Godinez-Luna T.* Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system // J. Crit. Care. 2005. Vol. 20. P. 155–161.
3. *Bakker A.J., Boerma E.C., Keidel H., Kingma P., van der Voort P.H.* Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium // Clin. Chem. Lab. Med. 2006. Vol. 44. P. 962–966.
4. *Bernieh B., Boobes Y., Al Hakim M.R. et al.* Long-term use of low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients: a 7-year experience // Blood Purif. 2009. Vol. 27 (3). P. 242–245.
5. *Brunet P., Simon N., Opris A. et al.* Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51 (5). P. 789–795.
6. *Burry L.D., Tung D.D., Hallett D. et al.* Regional citrate anticoagulation for PrismaFlex continuous renal replacement therapy // Ann Pharmacother. 2009. Vol. 43 (9). P. 1419–1425.
7. *Chanard J., Lavaud S., Maheut H. et al.* The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23 (6). P. 2003–2009.
8. *Chanard J., Lavaud S., Randoux C., Rieu P.* New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. P. 252–257.
9. *Charif R., Davenport A.* Heparin-induced thrombocytopenia: An uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy // Hemodial. Int. 2006. Vol. 10. P. 235–240.
10. *Davenport A.* Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments // Nephrology. 2009. Vol. 14. P. 455–461.
11. *Douketis J., Cook D., Meade M. et al.* Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin. An assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study // Arch Intern Med. 2008. Vol. 168 (16). P. 1805–1812.
12. *European Best Practice Guidelines* // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17 (Suppl. 7). P. 63.
13. *Evenepoel P., Dejjagere T., Verhamme P. et al.* Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional cit-

- rate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49 (5). P. 642–649.
14. Frank R.D., Müller U., Lanzmich R. et al. Anticoagulant-free Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21 (4). P. 1013–1018.
 15. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. S. 381–453.
 16. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 87. P. 163–164.
 17. Hursting M.J., Murray P.T. Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis // *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 109 (2). P. 80–94.
 18. Kalicki R.M., Aregger F., Alberio L. et al. Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98 (6). P. 1200–1207.
 19. Kodras K., Benesch T., Neumann I., Haas M. Comparison of two dialysers (AN69ST vs. FX100) for heparin-free dialysis in patients with oral anticoagulation // *Blood Purif.* 2008. Vol. 26 (3). P. 226–230.
 20. Kozik-Jaromin J., Nier V., Heemann U. et al. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24 (7). P. 2244–2251.
 21. Lai K.N., Ho K., Cheung R.C. et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidaemia in patients on maintenance haemodialysis // *Int. J. Artif. Organs.* 2001. Vol. 24. P. 447–455.
 22. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 3192–3206.
 23. Lobo B.L. Use of newer anticoagulants in patients with chronic kidney disease // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007. Vol. 64 (19). P. 2017–2026.
 24. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis // *Blood.* 2005. Vol. 106. P. 2710–2715.
 25. Matsuo T., Wanaka K. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008. Vol. 14 (4). P. 459–464.
 26. Morgera S., Schneider M., Slowinski T. et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status // *Crit Care Med.* 2009. Vol. 37 (6). P. 2018–2024.
 27. Oudemans-van Straaten H.M., Wester J.P., de Pont A.C., Schetz M.R. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? // *Intensive Care Med.* 2006. Vol. 32. P. 188–202.
 28. Perry S.L., O'Shea S.I., Byrne S. et al. A multi-dose pharmacokinetic study of dalteparin in haemodialysis patients // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 96 (6). P. 750–755.
 29. Schmid P., Broadmann D., Fischer A.G., Wuillemin W.A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7 (4). P. 552–558.
 30. Stegmayr B., Olivecrona T., Olivecrona G. Lipoprotein lipase disturbances induced by uremia and hemodialysis // *Semin Dial.* 2009. Vol. 22 (4). P. 442–444.
 31. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H. et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators // *Intensive Care Med.* 2007. Vol. 33 (9). P. 1563–1570.
 32. Uchino S., Fealy N., Baldwin I., Morimatsu H., Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation // *ASAIO J.* 2004. Vol. 50. P. 76–80.
 33. Vanholder R., Dhondt A. Recombinant hirudin: clinical pharmacology and potential applications in nephrology // *BioDrugs.* 1999. Vol. 11 (6). P. 417–429.
 34. Vitale C., Verdecchia C., Bagnis C. et al. Effects of dermatan sulfate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21 (2). P. 205–212.
 35. Wiemer J., Winkler K., Baumstark M. et al. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during haemodialysis on low density lipoprotein subclasses // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. P. 2231–2238.

МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Шевченко О.П.

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

Обзор посвящен анализу литературы по мобилизации CD34/CD45-позитивных клеток костного мозга в периферическую кровь после повреждения печени. В статье обсуждаются данные работ по изучению механизма мобилизации стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь, роль этих клеток в восстановлении поврежденной печени, а также результаты клинических исследований эффекта мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов после трансплантации и резекции печени. В последние годы публикуются данные, свидетельствующие о возможности участия стволовых клеток костного мозга в восстановлении ткани и функций печени после ее повреждения. Одним из доказательств такого предположения является эффект мобилизации клеток костного мозга в периферическую кровь после повреждения печени, который наблюдали как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях. Однако до настоящего времени на этот счет нет единого мнения, так как в ряде исследований не удавалось обнаружить мобилизацию стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь после трансплантации или резекции печени у пациентов. В обзоре суммированы последние публикации по данному спорному вопросу.

Ключевые слова: мобилизация стволовых клеток, стволовые клетки костного мозга, CD34/CD45-позитивные клетки, трансплантация печени, резекция печени.

MOBILIZATION OF STEM CELLS AFTER LIVER TRANSPLANTATION AND RESECTION

Kurabekova R.M., Tsiurulnikova O.M., Shevchenko O.P.

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

The review article analyses the published literature for mobilization of CD34/CD45 positive bone marrow cells into peripheral blood after liver injury. Recent investigations of mechanism of bone marrow stem cells mobilization into peripheral blood, role of the stem cells in recovery of injured liver and clinical studies of hematopoietic stem cells mobilization after liver transplantation and resection are discussed in the review. Recently some studies have demonstrated that bone marrow stem cells can participate in recovery of liver tissue and functions after its injury. Mobilization of bone marrow stem cells into peripheral blood after liver injury is one of the possible evidence of such participation. The mobilization of bone marrow stem cells was shown in experimental models and in clinical investigations. However the issue is still controversial as there are publications which failed to find mobilization of bone marrow stem cells into peripheral blood after liver transplantation or resection in patients. In this review we investigate and summarize recent research of the topic.

Key words: mobilization of stem cells, bone marrow stem cells, CD34/CD45 positive cells, liver transplantation, liver resection.

Трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения ряда тяжелых заболеваний печени различного генеза, таких как острая печеночная недостаточность, цирроз печени, атрезия желчевыводящих путей, а также ряд метаболических

заболеваний печени. Несмотря на значительный клинический опыт трансплантации печени, накопленный к настоящему времени, процессы восстановления донорской печени в организме реципиента мало исследованы и требуют более глубокого понимания.

Статья поступила в редакцию 12.11.10 г.

Контакты: Курабекова Ривада Мусабековна, научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии. Тел. (499) 190-53-41, e-mail: kourabr@yandex.ru

Принято считать, что восстановление поврежденной печени происходит за счет резидентных клеток, т. е. собственно клеток печени, однако недавние исследования, проведенные у пациентов с трансплантированной печенью, показали возможность включения клеток реципиента в структуру донорской печени [3]. Эти работы послужили стимулом к исследованию вклада непеченочных клеток в ее восстановление [2, 10]. Наиболее вероятным источником таких клеток является костный мозг, клетки которого способны мобилизоваться в периферическую кровь после повреждения различных органов, таких как печень или сердце [8, 13, 16, 24, 27, 37]. Результаты исследований последних лет позволяют предполагать, что стволовые клетки костного мозга могут участвовать в восстановлении поврежденных негемопоэтических тканей. Однако в ряде работ не удавалось обнаружить эффекта мобилизации клеток костного мозга в кровотоки в ответ на повреждение печени. Кроме того, остается неясным, от каких клинических параметров зависит мобилизация клеток костного мозга (если даже таковая имеет место) и какова ее роль в восстановлении ткани и функций печени.

В настоящем обзоре анализируются данные литературы об эффекте мобилизации стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь при трансплантации, резекции и циррозе печени.

Механизм мобилизации стволовых клеток костного мозга

Под мобилизацией понимают увеличение числа гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)/клеток-предшественниц костного мозга в периферической крови под действием различных стимулирующих факторов. Роль сигналов к мобилизации могут выполнять естественные биологические регуляторы (цитокины), а также продукты внешнего воздействия, например, лекарственные препараты при химиотерапии. Сам по себе выход ГСК из костного мозга является физиологическим процессом, при этом циркулирующие в кровяном русле клетки могут вновь вернуться в костный мозг. Биологическое значение выхода (рекрутинга) и возвращения (хоуминга) ГСК связывают с защитой (например, от токсических повреждений) и поддержанием постоянного числа ГСК в костном мозге (гомеостатический механизм) [1, 6, 25].

Гемопоэтические стволовые клетки расположены в высокоорганизованных трехмерных нишах костного мозга. Внутрикостные ниши локализованы на эндосте костного мозга, где остеобласты являются основными регуляторами таких

функций ГСК, как пролиферация и покой. Значительная часть ГСК тесно связана с синусоидальными эндотелиальными клетками и готова к поступлению в периферическую кровь и дифференцировке [1]. Однако ниши в костном мозге заняты стволовыми клетками не постоянно: имеет место выход этих клеток в кровотоки, их миграция, возвращение на место и приживание вновь в костном мозге, что является частью механизма физиологического развития и смерти клеток. Увеличение выхода лейкоцитов (включая ГСК) из костного мозга наблюдается при воспалении, обеспечивая таким образом защитный ответ иммунной системы организма. Аналогичные процессы мобилизации ГСК и клеток иммунной системы в кровотоки происходят и в ответ на повреждение различных тканей, включая и сам костный мозг. Таким образом, клетки костного мозга поступают в периферическую кровь в ответ на сигналы стресса, исходящие из гемопоэтических и негемопоэтических тканей при повреждении или воспалении [1].

Индуцированные стрессом сигналы активируют нейтрофилы и остеокласты, которые, в свою очередь, вызывают освобождение связанного с мембраной фактора стволовых клеток, пролиферацию ГСК, активацию и/или деградацию молекул клеточной адгезии, таких как интегрин VLA-4 и P/E селектины. Основную роль в мобилизации стволовых клеток играют: инактивация хемокина фактора стромальных клеток-1 (ФСК-1), интерлейкин-8 (ИЛ-8), увеличение протеолитической активности лейкоцитарной эластазы, катепсина G, протеиназы 3, CD26 и матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9, которые разрушают связь между ФСК-1 и его рецептором CXCR4, приводя к освобождению ГСК в кровотоки [20, 22].

В процессе мобилизации ГСК в кровотоки также участвуют экстрацеллюлярные нуклеотидтрифосфаты (в частности, АТФ и УТФ), которые поступают главным образом из активированных лимфоцитов, макрофагов и тромбоцитов, а также из клеток в состоянии некроза или апоптоза. Их концентрация резко увеличивается в процессе воспаления *in vivo*: они действуют как молекулы предупреждения об опасности и активно участвуют в воспалительном ответе. Было показано, что эти медиаторы воспаления могут индуцировать паракринный или аутокринный путь передачи сигналов и в кооперации с другими хемокинами, такими, например, как ФСК-1, активировать и привлекать ГСК в костный мозг [30]. Эти молекулы воспалительного процесса могут также участвовать в движении стволовых клеток в различные органы и ткани, так как экспрессия ФСК-1 увеличивается не только в микроокружении костного мозга, но и в других органах

после повреждения ткани, привлекая, таким образом, ГСК, участвующие, как полагают, в тканевой регенерации [24, 26].

Способность стволовых клеток костного мозга выходить в кровотоки в ответ на сигналы стресса и воспаления служит основанием для предположения, что мобилизованные стволовые клетки костного мозга могут участвовать в восстановлении поврежденных негемопоэтических тканей, однако сам факт такого участия не может считаться вполне доказанным и также является предметом исследования.

Роль стволовых клеток костного мозга в восстановлении печени

Недавние исследования у пациентов с трансплантированной печенью показали возможность включения клеток костного мозга реципиента в структуру донорской печени [3]. В пользу этого предположения могут также свидетельствовать данные об обнаружении явления дифференцировки циркулирующих в кровотоке стволовых клеток в зрелые гепатоциты [21]. Эти работы послужили стимулом для новых исследований вклада клеток костного мозга во вторичное заселение печени и их участия в регенерации печени после повреждения или частичной гепатэктомии [2, 10]. Исследования в этой области сильно продвинулись благодаря получению адекватной экспериментальной модели – трансгенных мышей с зеленым флуоресцентным белком (GFP, green fluorescent protein). GFP-положительная модель позволяет исследователям обнаруживать пересаженные или мобилизованные клетки без использования сложных молекулярно-биологических методов. Так, на модели мышей дикого типа, которым предварительно пересадили костный мозг GFP-положительного трансгенного животного, было показано, что после резекции 70% ткани печени в оставшейся части обнаруживаются GFP-положительные клетки костного мозга. Большинство этих клеток представляли собой эндотелиальные клетки синусоидов [11, 12]. Также с использованием GFP-положительной модели трансгенной мыши было продемонстрировано, что аутологичные клетки костного мозга могут быть эффективны при терапии печеночной недостаточности, вызванной длительным повреждением печени четыреххлористым углеродом [34]. Аналогичные результаты были получены и на модели цирроза печени [31, 35]. Кроме того, опыты на крысах по регенерации печени после частичной гепатэктомии показали возможность включения клеток костного мозга в печеночную ткань [7, 19].

С одной стороны, результаты приведенных исследований служат подтверждением представ-

лений о том, что клетки костного мозга могут быть ресурсом для восстановления поврежденной печени. Однако данные о степени включения клеток костного мозга в восстановление печени существенно различаются в работах разных авторов [10]. Так, например, в исследовании Moritoki и др. [28] на модели хронического холестаза у GFP-трансгенных мышей было продемонстрировано, что после трансплантации клеток костного мозга в печеночной паренхиме обнаруживались рассеянные GFP-положительные клетки, однако не удалось получить доказательств их дифференцировки в холангиоциты. В работе Tomiyama и др. [36] было показано, что вклад клеток, происходящих из неповрежденной непеченочной ткани, в регенерацию гепатоцитов пересаженной печени крысы является незначительным. После пересадки GFP-позитивным крысам печени нетрансгенных крыс было обнаружено, что в неповрежденной трансплантированной печени количество GFP-положительных гепатоцитов увеличивалось приблизительно на 5000 клеток в день, что составляло около 0,0048% клеток всей печени в неделю. При этом дополнительное повреждение пересаженной печени не вызывало увеличения процента GFP-положительных гепатоцитов в этой модели трансплантированной печени.

Таким образом, данные публикации показывают, что непеченочные клетки, в частности, клетки костного мозга, возможно, вносят некоторый вклад в заселение печени, однако роль и вклад этих клеток в восстановлении структуры и функций печени остаются неясными. Более того, предварительные клинические исследования показали, что трансплантация аутологичных CD34+ клеток костного мозга при лечении печеночной недостаточности оказывает незначительный эффект на уровень альбумина и билирубина [17].

Результаты клинических исследований мобилизации ГСК

Начиная с 2004 г. в научной литературе стали появляться сообщения об обнаружении стволовых клеток костного мозга в периферической крови пациентов после трансплантации или частичной резекции печени, а также пациентов, страдающих циррозом печени [8, 9, 14–16, 24, 27]. Основные результаты этих публикаций суммированы в таблице.

Следует отметить возможность корректного сравнения результатов различных исследований благодаря использованию современного стандартизированного метода определения клеток. Для определения ГСК в клинических условиях используют метод проточной цитометрии. Принцип ме-

Таблица

Результаты клинических исследований мобилизации клеток CD34+ и CD133+ при повреждении печени различного генеза

| Автор, год | Диагноз / Операция | Кол-во пациентов | Заключение авторов |
|------------------------------|---|------------------|---|
| DeSivlestro et al., 2004 [8] | Злокачественные заболевания / Резекция печени | 13 | Повреждение печени вызывает мобилизацию ГСК |
| | Непеченочные заболевания / Абдоминальная операция | 12 | |
| | Здоровые | 50 | |
| Di Campli et al., 2005 [9] | Заболевания печени различной этиологии / Резекция печени | 6 | Не обнаружено статистически значимых изменений в количестве ГСК, но в целом значения выше у печеночных больных, чем в контроле; возможно, недостаточная выборка |
| | Острая и хроническая печеночная недостаточность / До операции | 6 | |
| | Холелитиаз / Операция | 8 | |
| | Здоровые | 10 | |
| Menegazzo et al., 2008 [27] | Доброкачественные заболевания / Резекция печени | 7 | Мобилизация ГСК при злокачественном заболевании менее выражена, чем при доброкачественном |
| | Злокачественные заболевания / Резекция печени | 7 | |
| Limoli et al., 2006 [24] | Терминальная стадия / Трансплантация печени | 24 | Трансплантация печени увеличивает мобилизацию СК КМ в 3–4 раза, что ассоциировано с увеличением цитокинов в крови, ишемия / реперфузия – наиболее эффективный стимул для мобилизации ГСК; не обнаружено корреляции с этиологией заболевания, схемой иммуносупрессии и отторжением |
| | Гепатоцеллюлярная карцинома / Резекция печени | 13 | |
| | Здоровые | 12 | |
| Gehling et al., 2010 [16] | Цирроз печени различной этиологии / До операции | 72 | Цирроз печени вызывает рекрутинг СК КМ, их количество коррелирует с возрастом пациента и концентрацией ФСК-1 в крови, но не зависит от времени суток и этиологии заболевания |

тогда основан на связывании определенных детерминант клеточных мембранных белков с соответствующими специфическими моноклональными антителами, конъюгированными с флуоресцентными красителями и с их последующей регистрацией в системе проточного цитометра. Для определения гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц в периферической крови используют стандартные наборы моноклональных антител против CD34 [32] или CD133 [5] в комбинации с CD45 [29] или другими маркерами ГСК. Принято считать, что данные кластеры дифференцировки (cluster of differentiation – CD) характеризуют гемопоэтические клетки-предшественницы, включая и мультипотентные стволовые клетки [4, 18, 33]. Такие клетки имеют моноцитарный фенотип, высокий потенциал к слиянию и способность к дифференцировке в различные клеточные линии всех трех эмбриональных слоев. В частности, показано, что кроме гемопоэтического потенциала данные клетки обладают способностью дифференцироваться *in vitro* в клетки с морфологией и фено-

типом, близкими к таковым нативных гепатоцитов [23, 38], что позволяет предполагать их участие в восстановлении печени *in vivo*.

В большинстве приведенных в таблице исследований было обнаружено достоверное увеличение выхода ГСК в периферическую кровь у пациентов после ортотопической трансплантации печени, а также после резекции печени, причем как у здоровых доноров печени, так и у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии. Контролем служили здоровые доноры до резекции и/или пациенты, перенесшие абдоминальные непеченочные хирургические вмешательства. Показано, что цирроз печени различной этиологии также вызывает мобилизацию клеток CD34+ и CD133+ в периферическую кровь [8, 14–16, 24, 27]. Однако не во всех исследованиях удавалось обнаружить достоверные изменения количества ГСК в периферической крови пациентов с различными заболеваниями печени. Так, в работе Di Campli и др. [9] не наблюдалось достоверного увеличения количества CD34+-клеток в периферической кро-

ви ни после резекции печени у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии, ни у пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми донорами и пациентами после операции по поводу холелитиаза. Отсутствие статистически достоверной разницы может быть связано как с недостаточным количеством наблюдений (6–8 пациентов в группе), так и с клиническими условиями, недостаточными для мобилизации стволовых клеток костного мозга.

Данные о зависимости мобилизации клеток костного мозга от этиологии заболевания печени, полученные в разных исследованиях, также неоднозначны. Не было обнаружено достоверной разницы в количестве CD34+-клеток до и после резекции печени у пациентов со злокачественными заболеваниями печени в работе Menegazzo M. и др. [27]. Авторы считают, что удаление злокачественных опухолей печени приводит к значительно более слабой мобилизации, чем удаление доброкачественных новообразований, что может быть связано с участием в процессах мобилизации и злокачественного перерождения одних и тех же молекул, таких как матриксные металлопротеиназы, гепатитарный фактор роста и интерлейкин 8. В то же время в работе DeSivlestro и др. [8] показано достоверное увеличение мобилизации ГСК после резекции печени при злокачественных заболеваниях печени. В работе Gehling и др. [16] не обнаружено корреляции между количеством мобилизованных в кровь стволовых клеток CD133+ и типом заболевания печени, хотя было обследовано 72 пациента с циррозом печени разной этиологии, уровень ГСК у которых был в среднем выше, чем у здоровых доноров. Таким образом, к настоящему времени нельзя сделать определенного заключения о зависимости эффекта мобилизации ГСК от степени и типа повреждения печени.

В большинстве работ по изучению эффекта мобилизации клеток костного мозга в ответ на повреждение печени не удалось обнаружить связи количества ГСК с полом и возрастом пациентов, лишь в одной из работ была показана отрицательная корреляция мобилизации стволовых клеток костного мозга и возраста [16]. В исследованиях, проведенных у доноров стволовых клеток при трансплантации костного мозга, было показано, что на мобилизацию ГСК влияют возраст и концентрация цитокинов в крови [25].

Исследование зависимости степени мобилизации клеток CD34+ и CD133+ от концентрации в крови таких цитокинов, как интерлейкин 6, фактор стволовых клеток, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ФСК-1, показало

наличие прямой связи между концентрацией этих цитокинов и количеством мобилизованных клеток костного мозга в периферической крови [24]. Предполагается, что повреждение печени при вирусных и аутоиммунных заболеваниях также вызывает увеличение выхода ФСК-1 в кровь [20].

В работе Lemoli и др. [24] была обнаружена положительная зависимость степени мобилизации клеток костного мозга и длительности холодовой ишемии донорской печени, которая отражает степень повреждения ткани печени. Однако не было выявлено корреляции количества ГСК в кровотоке с массой ткани печени, подвергнутой резекции, которая в ряде случаев достигала 50% массы всего органа.

Изучение взаимосвязи мобилизации ГСК с уровнем печеночных ферментов не показало наличия какой-либо корреляции между ними.

В целом приведенные данные указывают на возможность достоверного обнаружения эффекта мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь после трансплантации или резекции печени у пациентов с заболеванием печени различной этиологии. Степень мобилизации прямо зависит от времени ишемии и концентрации цитокинов в крови и обратно пропорциональна возрасту пациентов. Однако все еще остается неясным, как влияет мобилизация ГСК в периферическую кровь на функции печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на анализе приведенных исследований, можно заключить, что после трансплантации и резекции печени, а также при циррозе печени у пациентов наблюдается некоторое усиление мобилизации стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь, ассоциированное с повышенным освобождением тканевых факторов и цитокинов из поврежденной ткани печени. Показано также, что мобилизованные стволовые клетки костного мозга обнаруживаются в ткани печени, но все еще остается неясным вклад этих клеток в восстановление структуры и функций печени после ее повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams G.B., Scadden D.T. The hematopoietic stem cell in its place // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7 (4). P. 333–337.
2. Alison M.R., Islam S., Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly // *J. Pathol.* 2009. Vol. 217 (2). P. 282–298.
3. Baccarani U., Donini A., Risaliti A. et al. Replacement of liver venous endothelium // *Lancet.* 2001. Vol. 357 (9274). P. 2137.

4. *Cobbold S.* Human leukocyte differentiation antigens: monoclonal antibody computer databases as a tool for the future // *Mol Cell Probes.* 1987. Vol. 1 (1). P. 61–72.
5. *Corbeil D., Fargeas C.A., Huttner W.B.* Rat prominin, like its mouse and human orthologues, is a pentaspan membrane glycoprotein // *Biochem Biophys Res Commun.* 2001. Vol. 285 (4). P. 939–944.
6. *Cottler-Fox M.H., Lapidot T., Petit I. et al.* Stem cell mobilization // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2003. Vol. 419–437.
7. *Dahlke M.H., Popp F.C., Bahlmann F.H. et al.* Liver regeneration in a retrorsine / CCl₄-induced acute liver failure model: do bone marrow-derived cells contribute? // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39 (3). P. 365–373.
8. *De Silvestro G., Vicarioto M., Donadel C. et al.* Mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells following liver resection surgery // *Hepatogastroenterology.* 2004. Vol. 51 (57). P. 805–810.
9. *Di Campli C., Piscaglia A.C., Giuliani F. et al.* No evidence of hematopoietic stem cell mobilization in patients submitted to hepatectomy or in patients with acute on chronic liver failure // *Transplant Proc.* 2005. Vol. 37 (6). P. 2563–2566.
10. *Eguchi S., Kanematsu T.* What is the real contribution of extrahepatic cells to liver regeneration? // *Surg Today.* 2009. Vol. 39 (1). P. 1–4.
11. *Ferry N., Hadchouel M.* Liver regeneration: with a little help from marrow // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36 (5). P. 695–697.
12. *Fujii H., Hirose T., Oe S. et al.* Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36 (5). P. 653–659.
13. *Gaia S., Cappia S., Smedile A. et al.* Epithelial microchimerism: consistent finding in human liver transplants // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2006. Vol. 21 (12). P. 1801–1806.
14. *Gaia S., Smedile A., Omede P. et al.* Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45 (1). P. 13–19.
15. *Gehling U.M., Willems M., Dandri M. et al.* Partial hepatectomy induces mobilization of a unique population of haematopoietic progenitor cells in human healthy liver donors // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43 (5). P. 845–853.
16. *Gehling U.M., Willems M., Schlagner K. et al.* Mobilization of hematopoietic progenitor cells in patients with liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16 (2). P. 217–224.
17. *Gordon M.Y., Levicar N., Pai M. et al.* Characterization and clinical application of human CD34⁺ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (7). P. 1822–1830.
18. *Greaves M.F.* Request for leukaemic samples from twins // *Leukemia.* 1995. Vol. 9 (2). P. 362–363.
19. *Hunter Best D., Coleman W.B.* Cells of origin of small hepatocyte-like progenitor cells in the retrorsine model of rat liver injury and regeneration // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48 (2). P. 369–371.
20. *Kollet O., Shivtiel S., Chen Y.Q. et al.* HGF, SDF-1 and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34⁺ stem cell recruitment to the liver // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112 (2). P. 160–169.
21. *Korbling M., Katz R.L., Khanna A. et al.* Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells // *Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346 (10). P. 738–746.
22. *Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z.* Bone marrow as a source of circulating CXCR4⁺ tissue-committed stem cells // *Biol. Cell.* 2005. Vol. 97 (2). P. 133–146.
23. *Kuwana M., Okazaki Y., Kodama H. et al.* Human circulating CD14⁺ monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation // *J. Leukoc. Biol.* 2003. Vol. 74 (5). P. 833–845.
24. *Lemoli R.M., Catani L., Talarico S. et al.* Mobilization of Bone Marrow-Derived Hematopoietic and Endothelial Stem Cells After Orthotopic Liver Transplantation and Liver Resection // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (12). P. 2817–2825.
25. *Lemoli R.M., D'Addio A.* Hematopoietic stem cell mobilization // *Haematologica.* 2008. Vol. 93 (3). P. 321–324.
26. *Massa M., Rosti V., Ferrario M. et al.* Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction // *Blood.* 2005. Vol. 105 (1). P. 199–206.
27. *Menegazzo M., Bagatella P., Marson P. et al.* Reduced mobilisation of hematopoietic stem cells after hepatic resection for malignant liver disease // *Pathol. Oncol. Res.* 2008. Vol. 14 (4). P. 381–385.
28. *Moritoki Y., Ueno Y., Kanno N. et al.* Lack of evidence that bone marrow cells contribute to cholangiocyte repopulation during experimental cholestatic ductal hyperplasia // *Liver Int.* 2006. Vol. 26 (4). P. 457–466.
29. *Newman W., Targan S.R., Fast L.D.* Immunobiological and immunochemical aspects of the T-200 family of glycoproteins // *Mol Immunol.* 1984. Vol. 21 (11). P. 1113–1121.
30. *Rossi L., Manfredini R., Bertolini F. et al.* The extracellular nucleotide UTP is a potent inducer of hematopoietic stem cell migration // *Blood.* 2007. Vol. 109 (2). P. 533–542.
31. *Sakaida I., Terai S., Yamamoto N. et al.* Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice // *Hepatology.* 2004. Vol. 40 (6). P. 1304–1311.
32. *Sutherland D.R., Keating A.* The CD34 antigen: structure, biology and potential clinical applications // *J. Hematother.* 1992. Vol. 1 (2). P. 115–129.
33. *Sutherland D.R., Anderson L., Keeney M. et al.* The ISHAGE guidelines for CD34⁺ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering // *J. Hematother.* 1996. Vol. 5 (3). P. 213–226.
34. *Terai S., Sakaida I., Nishina H. et al.* Lesson from the GFP/CCl₄ model-translational research project: the development of cell therapy using autologous bone marrow cells in patients with liver cirrhosis // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005. Vol. 12 (3). P. 203–207.
35. *Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al.* Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous

- bone marrow cell infusion therapy // *Stem Cells*. 2006. Vol. 24 (10). P. 2292–2298.
36. *Tomiyama K., Miyazaki M., Nukui M. et al.* Limited contribution of cells of intact extrahepatic tissue origin to hepatocyte regeneration in transplanted rat liver // *Transplantation*. 2007. Vol. 83 (5). P. 624–630.
37. *Wojakowski W., Tendera M., Kucia M. et al.* Mobilization of bone marrow-derived Oct-4+ SSEA-4+ very small embryonic-like stem cells in patients with acute myocardial infarction // *J. of the American College of Cardiology*. 2009. Vol. 53 (1). P. 1–9.
38. *Zhao Y., Glesne D., Huberman E.* A human peripheral blood monocyte-derived subset acts as pluripotent stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2003. Vol. 100 (5). P. 2426–2431.

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. Шу-макова 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. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Клиническая лабораторная диагностика.
8. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
9. Родственная трансплантация почки.
10. Клиническое применение мультиспиральной томографии.
11. Магнитно-резонансная томография в клинической практике.
12. Основы трансплантологии и искусственных органов.
13. Гемостаз. Лабораторный контроль за антикоагулянтной и дезагрегантной терапией.

14. Иммунологические аспекты трансплантации жизненно важных органов и сердечно-сосудистой хирургии: вторичные иммунодефицитные состояния и послеоперационные осложнения.

15. Клиническая биохимия.

16. Лабораторная диагностика. Остеопатии в трансплантологии.

17. Лучевая диагностика и лучевая терапия.

18. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.

19. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.

20. 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.



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА ВЛАДИМИРА ДМИТРИЕВИЧА ФЕДОРОВА

**17 сентября 2010 года на 78-м году жизни скоропостижно скончался академик РАМН, лауреат государственных премий СССР и РСФСР, директор Института хирургии им. А.В. Вишневского
ФЕДОРОВ Владимир Дмитриевич**

Академик Федоров родился в Москве 21 марта 1933 г. После окончания в 1956 г. лечебного факультета 2-го ММИ работал на кафедре госпитальной хирургии этого института. Окончил клиническую ординатуру, аспирантуру, работал ассистентом и доцентом этой кафедры до 1972 г.

В.Д. Федоров – ученик В.С. Маята и И.Н. Рыбушкина. В 1972 г. профессор Федоров возглавил научно-исследовательскую лабораторию проктологии с клиникой Минздрава РСФСР, а с 1978-го по 1988 год руководил созданным по его инициативе НИИ проктологии Минздрава

РСФСР. Одновременно выполнял обязанности заместителя главного хирурга 4-го Главного управления Минздрава СССР, заведовал созданной им первой в СССР кафедрой проктологии ЦИУ врачей. В Институте колопроктологии В.Д. Федоров воспитал целую плеяду ученых, теперь широко известных в нашей стране. Он по праву считается родоначальником большой школы специалистов. Многие из его учеников сейчас сами успешно возглавляют научные коллективы.

Начиная с 1988 г. В.Д. Федоров – директор Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, одновременно заведующий кафедрой хирургии факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова и главный хирург Минздрава РФ (2001–2004).

В 1990-е годы Институт хирургии, как и все другие научные учреждения страны, был подвергнут небывалым испытаниям на выживаемость. Тем не менее Владимиру Дмитриевичу не только удалось сохранить коллектив, но и постепенно укрепить его материально-техническую базу, обеспечить продолжение важнейших научно-исследовательских работ и оказание высококвалифицированной специализированной хирургической помощи. Сегодня в Институте созданы благоприятные условия для развития научных исследований в кардиохирургии, ожоговой болезни, хирургической инфекции, хирургии сосудов, печени и поджелудочной железы, мини-инвазивных и рентгенохирургических технологий.

Владимир Дмитриевич Федоров – один из лидеров отечественной хирургии конца XX – начала XXI века, основоположников колопроктологии как направления медицины, автор уникальных операций и приоритетных работ в области абдоминальной хирургии. Академика В.Д. Федорова знали и уважали ведущие хирурги и ученые в нашей стране и за рубежом. Он более 10 лет был членом Президиума РАМН, выполнял обязанности председателя Совета директоров институтов РАМН, два года возглавлял Ассоциацию хирургов им. Н.И. Пирогова, состоял иностранным членом Белорусской академии медицинских наук, научных хирургических обществ Узбекистана, Казахстана, Саратовской области, почетным профессором РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, почетным членом Московского хирургического общества, Ассоциации эндоскопических хирургов и колопроктологов.

В.Д. Федоров был одним из основателей Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ и бесменным президентом конгрессов Ассоциации.

Более 20 лет Владимир Дмитриевич исполнял обязанности заместителя главного редактора журнала «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова».

Многие годы В.Д. Федоров представлял нашу страну в Международном обществе хирургов, состоял членом Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, был представителем в Международном обществе университетских хирургов-колопроктологов, членом редколлегии журнала «Surgical Laparoscopy and Endoscopy» и одного из старейших научно-медицинских журналов – «British Journal of Surgery».

За вклад, внесенный в отечественное здравоохранение и медицинскую науку, Владимир Дмитриевич Федоров награжден орденом Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом Дружбы народов, ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки».

Долгую жизнь и работу Владимира Дмитриевича Федорова освещали близкие люди, любившие и поддерживавшие его – любимая супруга, дети, внуки и правнуки, шли с ним по жизни рука об руку, помогали в работе и служении больным людям.

В таких людях, как Владимир Дмитриевич Федоров, залог процветания нашего Отечества.

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2011 ГОД

| Дата | Мероприятие | Место проведения; организация, ответственная за проведение |
|------------------------------|---|--|
| 30–31 мая 2011 г. | III Всероссийская конференция с международным участием «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» | г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)196-18-03 (499)190-38-77 e-mail: transplantology@mail.ru |
| 9 ноября 2011 г. | Вторые Шумаковские чтения «Трансплантология и искусственные органы» (к 80-летию В.И. Шумакова) | г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)196-18-03 (499)190-38-77 e-mail: transplantology@mail.ru |

Мгновенная защита от инфекций, передаваемых водным путем.

Антибактериальные фильтры для воды *Pall Aquasafe*

- Значительно уменьшают риск возникновения внутрибольничной инфекции.
- Улучшенная защита от ретроградной контаминации внутреннего пространства.
- Незаменимы в стерильных боксах, роддомах, в отделениях ран и ожогов.
- Совместимы с тепловой и хлорной дезинфекцией.



Одноразовый фильтр для душа
Легкая установка.



Одноразовый фильтр в линии подачи воды.
Быстрая защита.

Применение защитных антибактериальных фильтров на точках выхода системы водоснабжения, в целях профилактики Легионеллеза и внутрибольничной инфекции, рекомендовано Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» и СанПиН 3.1.2. 2626-10 «Профилактика легионеллеза». Москва. 2010.

Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2009/04019 от 18 марта 2009 года

125 015 Москва, Россия, ул. Вятская, д. 27, корп. 13-14
Тел. (многоканальный): (495) 787 7614, (495) 787 7616
www.pall.com

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%¹
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и антивирусный эффект^{1,2}

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

Показания. Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови. Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Меры предосторожности. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Чрезмерная иммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, микотической, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У пациентов с de-novo трансплантированной почкой возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению посттрансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбботической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия.

Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Не следует применять Сертикан® у беременных женщин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

Взаимодействия. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутиним или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

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

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

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

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

Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

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

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария

Литература. 1. Tedesco Silva H, Cibrik D, Johnston T et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA vs mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. As of 12-03-09, this manuscript has been prepared for submission. Based on final acceptance for publication, the information contained within this Visual Aid will be updated to reflect final data. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80:883-889.





ТЯЖЁЛАЯ ИНФЕКЦИЯ

НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ВВ/Внутрь
ЗИВОКС®
(линезолид)



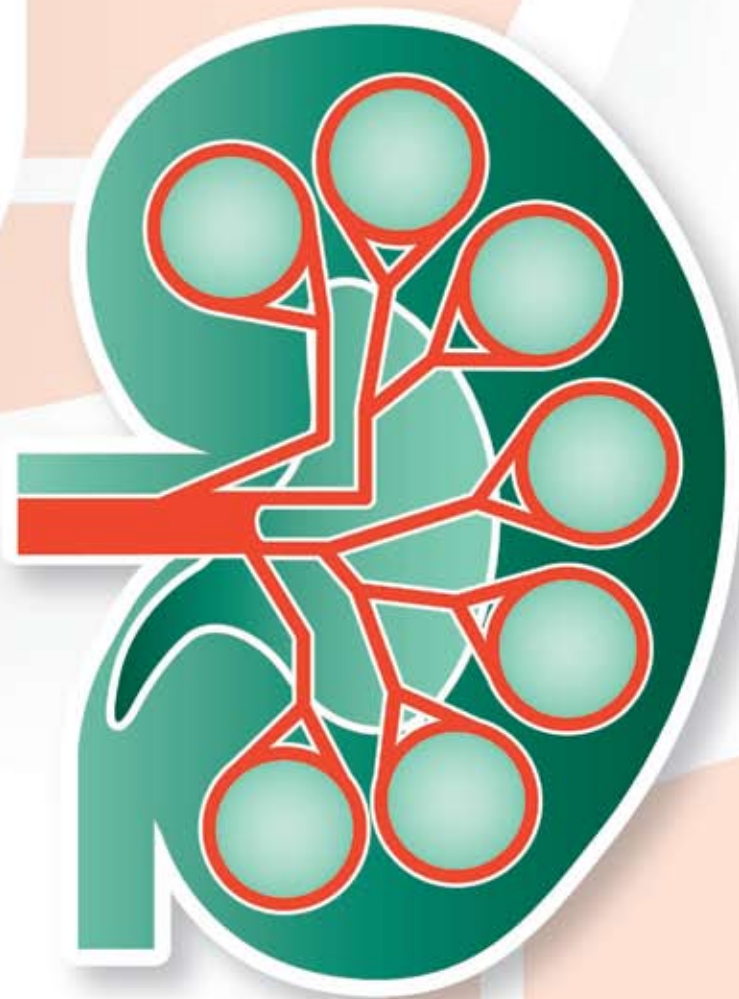
КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. СДС 18/06/2003 ЗИВОКС®. Международное непатентованное название: линезолид (linezolid). *Фармгруппа:* Оксазолидиноны. *Спектр активности:* Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам. **ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения – 4,4–5,4 ч. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Зивокс (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ, ВЗРОСЛЫЕ:** Внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Инфекции кожи и мягких тканей – 400–600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14–28 дней. **ДЕТИ** (с рождения до 12 лет): Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Отмечены следующие нежелательные явления, связанные с применением препарата Зивокс и развивавшиеся с частотой не менее 1%: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза). Эти явления были в основном слабо или умеренно выраженными, ограниченной продолжительности, не зависели от дозы препарата и, как правило, не требовали прекращения лечения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту, входящему в состав готовой лекарственной формы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Псевдомембранозный колит различной тяжести может развиться на фоне применения почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, что следует иметь в виду при появлении диареи у пациента, получающего антибиотикотерапию. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиться обратимая миелосупрессия, что зависит от продолжительности терапии. В связи с этим необходимо контролировать клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина, или количество тромбоцитов в крови, или их функциональные свойства, или получающих линезолид в течение более 2-х недель.



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 21
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5538

Фрагмин® – наиболее безопасный НМГ для профилактики ВТЭ у пациентов с нарушением функции почек



Фрагмин®

Фрагмин® в профилактической дозе 5 000 МЕ не аккумулирует в организме пациентов с тяжелой ХПН^{1,2}

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Международное непатентованное название: далтепарин натрия. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: V01AB04. **Характеристика:** низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 000 Дальтон. **Фармакодинамика:** ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха. **Фармакокинетика:** период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы. **Показания к применению:** длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями; лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ). **Противопоказания:** см. инструкцию по медицинскому применению. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия, шприцы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертингунг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П N 12506/01-050609; П N 14647/02-160109; П N 14647/01-140109.



Представительство корпорации
Пфайзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн (США).
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 17–23.
Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®.
1. Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.
2. Geerts WH et al. Chest 2008; 133: 381S-453S.