

# ВЕСТНИК

## ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



**ЮБИЛЕЙНЫЙ ВЫПУСК**

к 40-летию

ФГУ «Федеральный научный центр  
трансплантологии и искусственных

органов им. академика

В.И. Шумакова»

Минздравсоцразвития РФ

ТОМ XI

№4–2009

**МИРЦЕРА**<sup>®</sup>  
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ**

## НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ



### ВСЕ СЛОЖНОЕ СТАНОВИТСЯ ПРОСТЫМ

- ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ НА ВСЕХ СТАДИЯХ ХБП<sup>1, 2</sup>
- ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО УРОВНЯ Hb<sup>3, 4, 5</sup>

Реклама

1. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-347.  
2. Am J Kid Dis 2007;50(6):989-1000.  
3. Lancet 2007;370:1415-21.  
4. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:637-646.  
5. Инструкция по медицинскому применению препарата МИРЦЕРА<sup>®</sup>

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru



МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ»

# ВЕСТНИК

## ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XI № 4–2009

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор – С.В. Готье**

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)  
А.А. Баранов (Москва)  
Л.С. Барбараш (Кемерово)  
Л.А. Бокерия (Москва)  
Н.П. Бочков (Москва)  
А.В. Ватазин (Москва)  
Р.Х. Галеев (Казань)  
Э.И. Гальперин (Москва)  
А.М. Гранов (Санкт-Петербург)  
Ю.А. Завершинский (Екатеринбург)  
А.М. Караськов (Новосибирск)  
Н.О. Миланов (Москва)  
М.А. Пальцев (Москва)  
М.И. Перельман (Москва)  
Л.М. Рошаль (Москва)  
Г.Т. Сухих (Москва)  
В.Д. Федоров (Москва)  
М.Ш. Хубутия (Москва)  
В.И. Чиссов (Москва)  
А.Г. Чучалин (Москва)  
Т.И. Шраер (Кемерово)  
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

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

# ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

- Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью).
- В конце статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, полностью указаны фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, точный почтовый адрес или e-mail, телефон лица, ответственного за переписку.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат 10–12 строк на русском и английском языках, ключевые слова, не более 5) присылается в редакцию в двух экземплярах.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат) должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм), шрифт Times new Roman, размер не менее 12, через 1,5-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 «ФНЦТиИО им. академика В.Н. Шумакова»,  
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»  
E-mail: [transplant2009@mail.ru](mailto:transplant2009@mail.ru)

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.  
При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

## Подписной индекс

в каталоге «Газеты и журналы» – 80248.

Подписано к печати 11.11.09.

Тираж 1000 экз.

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Кардиоресинхронизирующая терапия терминальной стадии хронической сердечной недостаточности как «мост» к трансплантации сердца

*Шумаков Д.В., Слободяник В.В.*

Структура легочной гипертензии у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца

*Пионтёк А.А., Левит А.Л., Иофин А.И., Идов Э.М., Климушева Н.Ф.*

Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата

*Ватазин А.В., Василенко И.А., Валов А.Л., Метелин В.Б., Круглов Е.Е., Цалман А.Я.*

Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов после трансплантации почки

*Волынчик Е.П., Каабак М.М., Стенина И.И., Балакирев Э.М., Горяинов В.А.*

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Альтернативный метод хирургической коррекции расслаивающих аневризм аорты в сочетании с аортальной недостаточностью

*Семеновский М.Л., Акопов Г.А.*

Выбор метода хирургического лечения сахарного диабета в зависимости от его течения и развития осложнений

*Шраер Т.И.*

Новый подход к решению проблемы индивидуализации общей анестезии при операциях с искусственным кровообращением

*Магилевец В.М., Фирсов В.В., Заико В.М., Козлов И.А.*

Клиническая эффективность альбуминового диализа в терапии больных с гепаторенальным синдромом

*Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Миронов Н.П.,*

*Цыганков Е.В., Попов А.В., Морохова О.К.,*

*Стеблецов С.В., Коцелапова Э.Ю., Вершинина М.Г.*

# CONTENTS

## 6 PAGE OF EDITOR IN CHIEF

### CLINICAL ORGAN TRANSPLANTATION

7 Cardiac Resynchronization Therapy of chronic heart failure as «bridge» to cardiac transplantation

*Shumakov D.V., Slobodyanik V.V.*

13 Structure of pulmonary hypertension in patients awaiting heart transplantation

*Piontek A.A., Levit A.L., Iofin A.I., Idov E.M., Klimusheva N.F.*

18 Vital computer morphometry of lymphocytes in diagnosis of acute renal allograft rejection

*Vatazin A.V., Vasilenko I.A., Valov A.L., Metelin V.B., Kruglov E.E., Tsalman A.Ya.*

26 Quality of life evaluation in recipients after kidney transplantation

*Volynchik E.P., Kaabak M.M., Stenina I.I., Balakirev E.M., Goryainov V.A.*

### EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES

30 Alternative method of surgical correction of dissecting aortic aneurysms with aortic insufficiency

*Semenovsky M.L., Akopov G.A.*

40 The choice of surgical treatment method for diabetes mellitus depends on disease activity and its complications

*Shraer T.I.*

44 A new approach to solving general anaesthesia individualization problem during surgical operations with cardiopulmonary bypass

*Magilevets V.M., Firsov V.V., Zaiko V.M., Kozlov I.A.*

51 Clinical efficacy of albumin dialysis therapy for patients with hepatorenal syndrome

*Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Mironov N.P., Tsygankov E.V., Popov A.V., Morochova O.K., Stebletsov S.V., Kotselapova E.Y., Verшинina M.G.*



Ранняя диагностика иммунных нарушений и их коррекция в лечении полиорганной недостаточности и септических осложнений после операций с искусственным и вспомогательным кровообращением  
*Сускова В.С., Емец В.И., Ермакова Л.П., Козлова М.Н., Сусков С.И., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Семеновский М.Л., Казаков Э.Н.*

Разработка метода оценки реабсорбции натрия для выяснения функционального состояния пересаженной почки  
*Бородулин И.Э., Пронченко И.А., Ермакова И.П.*

Некоторые особенности морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови доноров и реципиентов почечного аллотрансплантата  
*Василенко И.А., Валов А.Л., Ватазин А.В., Нестеренко И.В., Круглов Е.Е.*

Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «Сферо®Гель» и пленочного имплантата «ЭластоПОБ»® при травме периферической нервной системы в эксперименте  
*Федяков А.Г., Древаль О.Н., Кузнецов А.В., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Емец Е.А., Сатанова Ф.С.*

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОХРАНЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

Особенности реализации исключительного права на изобретение, относящееся к способу диагностики, лечения, профилактики заболеваний людей и распоряжения данным правом  
*Шахматова Т.Б., Никитина М.В.*

**ДОНОРСТВО ОРГАНОВ**

Анализ донорского потенциала отделения общей реанимации: проблемы и перспективы его использования  
*Филипцев П.Я., Романовский Ю.Я., Ахметшин Р.Б.*

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Современные хирургические методы лечения дилатационной кардиомиопатии  
*Шумаков Д.В., Шурыгин С.Н., Тимербаев А.В.*

57 Early diagnosis of immune disturbances and its correction in the treatment of multiorgan failure and septic complications after operations with artificial and assist circulation  
*Suskova V.S., Emez V.I., Ermakova L.P., Kozlova M.N., Suskov S.I., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Semenovskiy M.L., Kazakov E.N.*

65 Sodium reabsorption estimation for evaluation of functional state of transplanted kidney  
*Borodoulin I.E., Pronchenko I.A., Ermakova I.P.*

69 Some features of morphofunctional status of peripheral blood platelets in donors and recipients of renal allograft  
*Vasilenko I.A., Valov A.L., Vatazin A.V., Nesterenko I.V., Kruglov E.E.*

75 Experimental substantiation of application gel implant «Sfero®Gel» and film implant «ElastoPOB»® at a trauma of peripheral nervous system in experiment  
*Fedyakov A.G., Dreval O.N., Kouznetsov A.V., Sevastianov V.I., Perova N.V., Nemets E.A., Satanova F.S.*

**ACTUAL PROBLEMS OF INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS PROTECTION**

81 Features of the exclusive right to invention related to the method of diagnosis, treatment, prevention of disease in humans and disposal of this right  
*Shakhmatova T.B., Nikitina M.V.*

**ORGAN DONATION**

86 Analysis of donor potential of general intensive care unit: the problems and perspectives of its use  
*Filiptsev P.Y., Romanovsky Y.Y., Akhmetshin R.B.*

**LITERATURE REVIEWS**

92 Actual surgical treatment of dilated cardiomyopathy  
*Shumakov D.V., Shurigin S.N., Timerbaev A.V.*

Клетки костного мозга донора как регуляторы индукции иммунной толерантности в организме реципиента при аллогенной пересадке органов  
*Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О., Шагидулин М.Ю., Великий Д.А.*

Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями  
*Ульянкина И.В., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г.*

Трансплантация печени и HBV-инфекция  
*Андрейцева О.И., Козлова А.В., Сюткин В.Е.*

## ЮБИЛЕИ

Поздравляем Теодора Израилевича Шраера

Поздравляем Нину Индзаровну Габриэлян

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

97 Donor's bone marrow cells as regulators of immune tolerance induction in recipient's of allogenic organs  
*Onishchenko N.A., Artamonov S.D., Krasheninnikov M.E., Bashkina L.V., Nikol'skaya A.O., Shagidulin M.Y., Velikiy D.A.*

103 The use of everolimus in kidney transplantation from expanded criteria donors  
*Ulyankina I.V., Reznik O.N., Moysyuk Y.G.*

110 Liver transplantation and HBV infection  
*Andreytseva O.I., Kozlova A.V., Sutkin V.E.*

## ANNIVERSARY

118 Teodor Izrailevich Shraer

119 Nina Indzarovna Gabrielian

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



## *Глубокоуважаемые коллеги!*

2 октября 2009 года в ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ состоялась Всероссийская конференция «Трансплантология, XXI век», посвященная 40-летию основания Центра.

Можно без преувеличения сказать, что трансплантология – детище XX века. От первых фантастически смелых проектов, от пионерских опытов на животных – до клинического опыта трансплантации сердца, почки, легкого, печени, поджелудочной железы, кишечника – практически всех жизненно важных органов.

Трансплантология XXI века – это путь к излечению неизлечимых болезней. Она прочно завоевала свое место среди других направлений современной клинической медицины. Она также – интегральная область научных исследований, аккумулирующих и активно использующих достижения иммунологии, молекулярной биологии и биохимии, биотехнологии, точных наук.

Конечно, главной целью всей нашей деятельности является предотвращение развития таких заболеваний, которые делают человека потенциальным реципиентом жизненно важных органов. Но пока это недостижимо. А вот трансплантология, как путь спасения неизлечимо больного, достигла значительных успехов. В начале клинического опыта пересадки жизненно важных органов, в XX веке, трансплантацию можно было отнести скорее к «терапии отчаяния»: попытаться помочь, когда ничем больше помочь нельзя. Сегодня клиническая трансплантология – это область клинической медицины, ориентированная не только на спасение, но на длительное выживание пациента, более того – ставящая задачу его реабилитации, возвращения к нормальной жизни. Впрочем, несмотря на достигнутые успехи, мы все еще в начале пути.

История ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ связана с именами академика Бориса Васильевича Петровского, который, будучи министром здравоохранения СССР, явился инициатором основания в 1969 г. Института трансплантации органов и тканей АМН СССР, академика РАМН Глеба Михайловича Соловьева – его первого директора, и конечно, академика Валерия Ивановича Шумакова, возглавлявшего институт с 1974-го по 2008 год.

В настоящее время Центр является уникальным научно-клиническим учреждением, решающим весь комплекс биологических, технических, технологических и медицинских проблем, связанных с трансплантацией, разработкой и применением биоискусственных органов. В Центре произведены первые успешные трансплантации сердца, созданы инновационные технологии. Благодаря усилиям руководства и коллектива Центра в нашей стране стали реальностью трансплантация сердца, почки, печени, применение искусственных органов.

На торжественном заседании впервые состоялось вручение медали «Академик В.И. Шумаков», учрежденной в качестве общественного признания заслуг награждаемого лица в области трансплантологии, создания искусственных органов, сердечно-сосудистой хирургии. Медалью награждаются лица, внесшие личный вклад в решение научных проблем, развитие клинической трансплантологии и сердечно-сосудистой хирургии, разработку и внедрение искусственных органов, а также способствовавшие общественному признанию, развитию научной, клинической и материально-технической базы Федерального государственного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.

Первыми лауреатами медали стали: заслуженный деятель науки РФ, профессор Теодор Израилевич Шраер – руководитель Кемеровского центра трансплантации, один из основоположников отечественной трансплантологии; профессор Павел Яковлевич Филипцев – руководитель Московского городского центра трансплантации почки, много сделавший для того, чтобы трансплантация стала реальностью в нашей стране и лично выполнивший более 1000 трансплантаций почки; заслуженный деятель науки, профессор Михаил Львович Семеновский – заведующий отделением реконструктивной хирургии приобретенных пороков сердца, являющийся старейшиной и гордостью не только нашего Центра, но и всей отечественной кардиохирургии. Актовая речь профессора М.Л. Семеновского, прозвучавшая в рамках конференции, была посвящена ключевым вопросам хирургии приобретенных пороков сердца.



*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*



# КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК «МОСТ» К ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Шумаков Д.В., Слободяник В.В.*

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

Трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом для лечения терминальных форм сердечной недостаточности. Тем не менее во всем мире нехватка доноров и послеоперационные осложнения приводят к поиску альтернативных терапевтических стратегий. Сердечная ресинхронизирующая терапия обсуждается в качестве альтернативы ТС. Кроме того, в настоящее время не ясно, можно ли предотвратить СРТ ТС в долгосрочной перспективе. Таким образом, мы стремились оценить долгосрочные клинические результаты в большой группе кандидатов на ТС, которые получили СРТ-системы в ФНЦ трансплантологии в последние годы. Всего прооперировано 70 пациентов, из них 5 пациентам в связи с ухудшением состояния была выполнена трансплантация сердца. Полученный опыт показывает, что у пациентов с диссинхронией левого желудочка, которые находятся в листе ожидания трансплантации сердца, применение метода СРТ может предотвратить или отсрочить необходимость в трансплантации сердца или стать связующим звеном – как «мост» к трансплантации.

*Ключевые слова: ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца*

# CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE AS «BRIDGE» TO CARDIAC TRANSPLANTATION

*Shumakov D.V., Slobodyanik V.V.*

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

Cardiac transplantation (CTX) remains the gold standard for treatment of terminal forms of heart failure. Nevertheless, all over the world shortage of donors and postoperative complications leads to search of alternative therapeutic strategy. Cardiac resynchronization therapy is discussed alternative CTX. Besides, now it is not clear, whether it is possible to prevent CRT CTX in long-term prospect. Thus, we aspired to estimate long-term clinical results in the big group of candidates to CTX which have received CRT-systems in Institute of Transplantation last years. In total 70 patients are operated, from them 5 patients in connection with condition deterioration heart transplantation has been executed. The received experience shows that at patients with left ventricular dissynchronicity, which are in a waiting list to heart transplantation, application of method CRT may to prevent or delay necessity for heart transplantation, or to become a link as «bridge» to transplantation.

*Key words: cardial resynchron*

Трансплантация сердца (ТС) остается золотым стандартом лечения больных с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2]. В связи с увеличением времени ожидания смертность в листе ожидания трансплантации остается самой большой проблемой. Кроме

этого, в последние годы количество больных, которые страдают терминальной стадией ХСН, постоянно растет, что является следствием улучшения проводимой медикаментозной терапии и увеличению продолжительности жизни у данной категории больных.

*Статья поступила в редакцию 21.09.09 г.*

*Контакты: Шумаков Дмитрий Валерьевич, член-кор. РАМН, профессор, зам. директора по научной работе.*

*E-mail: transplant2009@mail.ru*

Несмотря на успехи трансплантологии сердца, как в России, так и за рубежом остро стоит вопрос дефицита донорских органов и посттрансплантационных осложнений [2]. В связи с этим крайне актуальным является поиск альтернативных методов лечения ХСН, которые способствовали бы улучшению функционального состояния сердца, уменьшению выраженности симптомов нарушения кровообращения, приводили к снижению уровня госпитализации пациентов и повышению уровня их выживаемости [3]. Стратегия выбора методов лечения при ХСН определяется причиной развития последней (ишемическая, аритмогенная, метаболическая, воспалительная и т. д.) и стадией. Наряду с медикаментозной терапией, исходя из этиологии заболевания, проводятся патогенетически обусловленные методы хирургического лечения, которые направлены на устранение причин ХСН. Основной задачей в выборе тактики лечения является оценка региональных, и в том числе функциональных, нарушений миокарда ЛЖ, которые и определяют тяжесть сердечной недостаточности и прогноз. Медикаментозная терапия, несмотря на свою высокую эффективность в лечении ХСН, не может полностью предотвратить финальный этап развития сердечной недостаточности. Хирургические методы эффективны на ранних этапах ХСН при сохраненных функциональных резервах миокарда [4].

Даже при хорошо управляемой медицинской помощи многие больные с сердечной недостаточностью достигают того этапа, на котором медицинская терапия становится неэффективной для поддержания приемлемого уровня функции сердца.

Кратковременную гемодинамическую стабильность может обеспечить внутриаортальная баллонная контрпульсация и имплантация искусственного левого желудочка. Применяемый метод получил название «механического моста» к трансплантации сердца у пациентов с терминальной стадией ХСН, состояние которых слишком нестабильно для ожидания донорского сердца.

Широкое применение получил разработанный в ФНЦ трансплантологии метод «моста» к трансплантации сердца, основанный на использовании кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности (ФК – IV). Первая имплантация бивентрикулярного электрокардиостимулятора была выполнена в 2003 году пациенту, находившемуся в листе ожидания трансплантации сердца. Начиная с 2003 года отделением сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения было имплантировано 70 бивентрикулярных ЭКС, в том числе 24 с функцией дефибриллятора, пациентам с предшествующими желудочковыми тахикардиями в анамнезе.

Первые имплантации многокамерных систем и полученные результаты позволили выработать концепцию применения сердечной ресинхронизации в качестве альтернативы трансплантации. Но накопленный опыт и проводимые многоцентровые исследования как в России, так и за рубежом внесли другие акценты в проблемы сердечной ресинхронизации. Кроме того, в настоящее время основным нерешенным вопросом является прогнозирование эффективности СРТ в долгосрочной перспективе. Сравнение исследуемых групп, близких по исходному состоянию, выявило большое число пациентов, резистентных к проводимой СРТ. В. Voilson в проведенных работах, направленных на поиск предикторов к СРТ, определил критерии резистентности к СРТ, включая показатель эндотелина-1, BNP, базового повышения давления в легочной артерии и правых отделов сердца. На основании полученных выводов он предложил в качестве моста применять обход левого желудочка [LVAD], если пациент является кандидатом к трансплантации.

Ресинхронизирующая терапия показана пациентам с терминальными стадиями сердечной недостаточности в осуществлении моста к трансплантации и как самостоятельный вид терапии – пациентам, которые имеют противопоказания к ТС (табл. 1). В большинстве случаев эффективность СРТ приводит к улучшению функционального класса, в результате которой пациенты исключаются из листа ожидания. При отсутствии эффективности СРТ сразу после имплантации системы и в течение 6 месяцев должны вноситься в лист ожидания к ТС.

Наш опыт базируется на шестилетнем применении кардиоресинхронизирующей терапии в группах пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации сердца. В 5 случаях, несмотря на временное улучшение функционального класса в течение первых трех месяцев, стало очевидным, что дальнейшее ухудшение функциональных и клинических показателей привело пациентов к трансплантации сердца.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

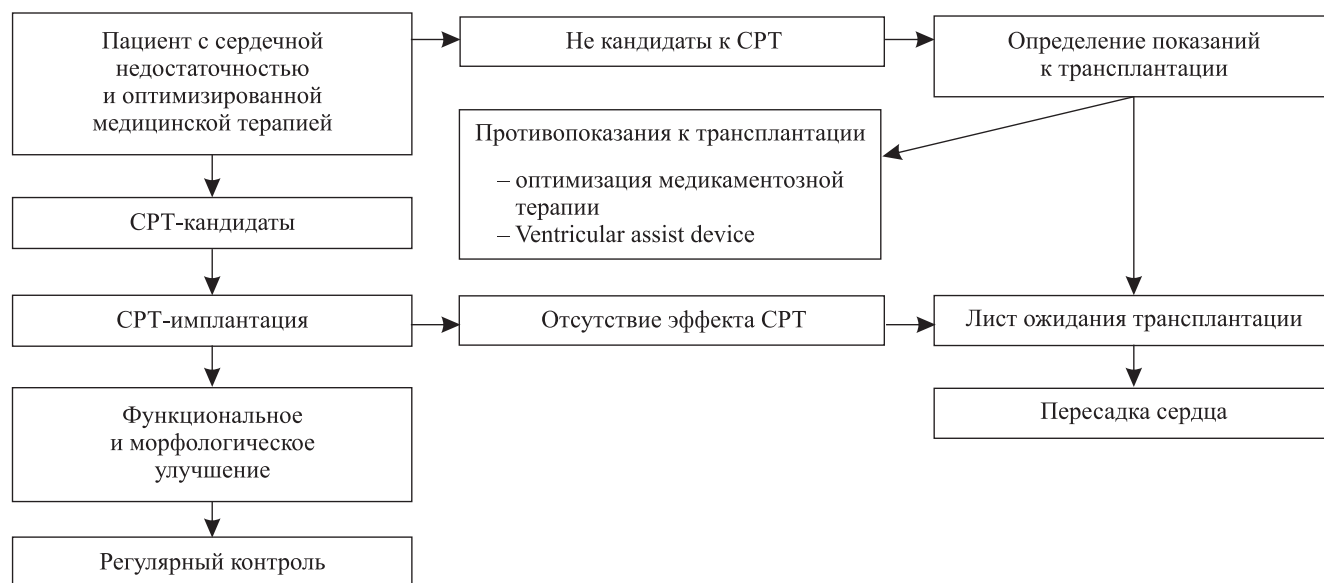
Кардиоресинхронизирующая терапия была применена нами у 70 пациентов. Из них диагноз «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) был у 54 пациентов, «ишемическая кардиомиопатия» (ИКМП) – у 15, «гипертрофическая кардиомиопатия» (ГКМП) – у одного пациента (табл. 2).

Все больные имели IV ФК ХСН по классификации NYHA. Средний возраст составил  $45 \pm 4$  года (табл. 1).

24 пациентам с предшествующими пароксизмами желудочковой тахикардии были имплантированы бивентрикулярные ЭКС с функцией дефибрил-

Таблица 1

**Схема распределения больных с эффективной работой СРТ и направление больных на трансплантацию сердца**



Bert Hansky., Jürgen Vogt. Department of Cardiology, Heart- and Diabetes Center North-Rhine Westfalia. Accepted for publication September 29, 2008

Таблица 2

**Клиническая характеристика обследуемых пациентов**

	Количество	Процент		Количество	Процент
Мужчины	59	41,3	Расстояние, преодолеваемое за 6 мин, м	291 ± 42	
Женщины	11	7,7	Пункты по миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью», баллы	59 ± 2,2	
Возраст, лет	45 ± 4		Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	114 ± 12,8	
До 30 лет	4	2,8	Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	69 ± 9,1	
От 30 до 50 лет	45	31,5	Частота сердечных сокращений, уд./мин	73 ± 10,3	
Больше 50	21	14,7	Частота применения сердечных гликозидов		78
ИКМП	14	9,8	Частота применения диуретиков		94
ДКМП	54	37,8	Частота применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина		93
Другое	2		Частота применения бета-блокаторов		65
IV ФК ХСН по NYHA	24	100	Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	52,3 ± 7,0	
Длительность QRS, мс	164 ± 11				
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	60	42			
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	4	2,8			
Постоянная форма мерцательной аритмии	14				
Пароксизмальная форма МА	10				
Фракция выброса левого желудочка, %	21,8 ± 6,3				
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	86 ± 2,4				
Степень митральной регургитации	2,9 ± 0,4				

ляции (InSync III Protect, InSync III Sentry, InSync III Maxima).

У 14 пациентов исходно была постоянная форма мерцательной аритмии (давность от года до трех лет). В 6 случаях пациентам с тахиформой мерцательной аритмии (МА), рефрактерной к антиаритмической терапии, была проведена одномоментная РЧА АВ-соединения и имплантация бивентрикулярного ЭКС. У 8 пациентов с нормоформой МА восстановление синусового ритма произошло через 4 и 6 месяцев после начала СРТ. Во всех случаях, в том числе и пациентам с мерцательной аритмией, имплантировались три электрода для кардиостимуляции. Трём пациентам с ИКМП через один месяц после имплантации СРТ была произведена интракоронарная трансплантация аутологических стволовых клеток.

Все пациенты отбирались по общепринятым критериям рекомендованные (ACC/AHA/NASPE, 2005) [5].

Выбором места стимуляции желудочков служили исходные данные эхокардиографии сердца и радиоизотопной вентрикулографии. При выборе места стимуляции предпочтение отдается данным, полученным методом радиоизотопной вентрикулографии.

Дислокации левожелудочкового электрода, повышения порога стимуляции не отмечено ни в одном случае. ЭхоКГ с тканевой доплерографией миокарда выполнялась с помощью ЭхоКГ-комплекса Power Vision-380A фирмы Toshiba (Япония) со специальной программой обработки изображений (EchoPAC). Помимо традиционных ЭхоКГ-показателей рассчитывалась межжелудочковая механическая задержка (МЖМЗ) как разница между аортальным и легочным пресистолическими интервалами. Оценивали индекс внутривентрикулярной асинхронизации (ИВЖА), который рассчитывали как стандартное отклонение по 12 сегментам ЛЖ (6 базальных и 6 средних) величины разницы интервалов от зубца Q до пиков систолической скорости движения миокарда по данным тканевой доплерографии миокарда.

Для количественной общей и региональной кинетики миокарда левого желудочка применялся метод трехмерной реконструкции левого желудочка. Обработка изображения ЛЖ, разбитого на 24 региона, проводилась на цифровом комплексе DICOR.

Широкое применение для оценки региональной сократимости получил метод магнитно-резонансной томографии и спиральной томографии.

Необходимо отметить, что сочетание указанных методов исследования в оценке общей и региональной сократимости миокарда ЛЖ увеличивает прогностическую значимость диагностики внутри- и межжелудочковой асинхронии.

Для оценки выраженности сердечной недостаточности и эффективности ее коррекции использовали биохимические маркеры сердечной недостаточности: мозговой натрийуретический пептид (BNP) и предшественник мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP). Pro-BNP до применения СРТ достигал 400–2000 пг/мл и более.

Клиническое состояние пациентов оценивалось по шкале ШОКС (Мареев, 2000). Для оценки качества жизни использовали миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью». Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Основными показателями эффективности в послеоперационном периоде служили три конечные точки (функциональный класс сердечной недостаточности NYHA, показатель качества жизни) и несколько вторичных конечных точек (максимальное потребление кислорода, длительность нагрузки на тредмилле, фракция выброса и конечно-диастолический размер левого желудочка, степень выраженности митральной регургитации, длительность интервала QRS и комплексная клиническая реакция с применением ранее описанных категорий – улучшение, ухудшение или без изменения). Кроме того, в нашей работе проводился анализ смертности и случаев декомпенсации сердечной деятельности, а также количества дней, проведенных в стационаре (как элемент оценки использования ресурсов здравоохранения).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов клиническое улучшение отмечалось уже на вторые-третьи сутки после имплантации и стойко сохранялось в течение всего срока послеоперационного наблюдения. Основными показателями эффективности служили три конечные точки (функциональный класс сердечной недостаточности NYHA, показатель качества жизни и дистанция, преодолеваемая за 6 минут) и несколько вторичных конечных точек (максимальное потребление кислорода, длительность нагрузки на тредмилле, фракция выброса, конечно-диастолический размер левого желудочка, степень выраженности митральной регургитации, длительность интервала QRS и комплексная клиническая реакция). Восстановление синусового ритма у пациентов с МА свидетельствовало об эффективности СРТ и нормализации гемодинамических показателей. Мы придерживаемся мнения, что проведение РЧА АВ-узла необходимо, только если ритм сердца не может контролироваться с помощью других средств. Таким образом, абляция АВ-узла должна проводиться в качестве крайнего варианта.



Программирование бивентрикулярного ЭКС с подбором оптимальной АВ и межжелудочковой задержки проводилось с помощью ультразвукового исследования сердца через 24 часа после операции и в последующем через 1, 3, 6, 12 месяцев. Необходимость коррекции установленных параметров ЭКС связана с улучшением показателей гемодинамики и качества жизни пациентов. При обследовании в послеоперационном периоде у большинства больных снизилась концентрация рго-BNP в плазме крови до 400 пг/мл. Нашими результатами мы смогли продемонстрировать, что процесс ремоделирования левого желудочка значительно выше в группе с ДКМП, чем с ИБС, где обратная гипертрофия левого желудочка была невозможна из-за предшествующих рубцовых изменений миокарда. Тем не менее в долгосрочной перспективе функциональные изменения улучшились в такой же степени, а клинические результаты были сопоставимы между пациентами с ДКМП и ИКМП.

***Оценка эффективности по основным конечным точкам***

У всех пациентов с кардиоресинхронизацией отмечено увеличение дистанции, преодолеваемой за 6 минут, повышение показателя качества жизни и снижение функционального класса сердечной недостаточности NYHA. Степень изменения трех основных конечных точек не зависела от применения бета-блокаторов, причины сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая), формы комплекса QRS (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и исходной длительности интервала QRS (анализировали как непрерывную переменную,  $p > 0,10$  для всех взаимодействий).

***Оценка эффективности по вторичным конечным точкам***

У всех пациентов отмечено улучшение по двум показателям толерантности к физической нагрузке: максимальному потреблению кислорода и общему времени нагрузки. Выявлено увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение показателей конечно-диастолического размера, площади потока митральной регургитации и длительности интервала QRS (для всех показателей  $p < 0,001$  при сравнении с исходными данными).

***Анализ смертности и случаев декомпенсации сердечной недостаточности***

Из всей наблюдаемой группы с СРТ погибли 7 пациентов. В шести случаях смерть наступила не по кардиологическим причинам. Например, в одном случае – от тромбоэмболии легочной артерии на 4-й месяц после операции, во втором случае – от онкологического заболевания через год после нача-

ла СРТ. Лишь у одного пациента смерть наступила от прогрессирующей сердечной недостаточности. Причиной смерти являлась фибрилляция желудочков.

Пятерым пациентам в отсроченном периоде в связи с нарастанием сердечной недостаточности была выполнена трансплантация сердца. Период наблюдения составил от 1 до 3 лет. При анализе исходного состояния пациенты имели блокаду ЛНПГ, фракция выброса левого желудочка – 18–21%, правого желудочка, по данным радиоизотопной вентрикулографии, – 24–35%. Все пациенты имели IV функциональный класс по NYHA, исходный диагноз ДКМП. Время имплантации кардиоресинхронизирующего устройства составило от одного до трех часов, всем были имплантированы три электрода. Левожелудочковый электрод размещался в двух случаях в задне-боковой вене, в трех случаях – в боковой вене сердца. Программирование межжелудочковой задержки проводилось под контролем ЭхоКГ по принятому в нашей клинике методу. Во всех случаях было отмечено клиническое улучшение состояния больных, которое сопровождалось увеличением дистанции при 6-минутной пробе, отменой мочегонных препаратов. При этом инструментальные методы не подтвердили изменения функциональных параметров сердца, как на ранних сроках после операции, так и через шесть месяцев после начала СРТ. При ухудшении состояния пациентам понадобилась повторная госпитализация. При повторном обследовании, включая радионуклеидные методы исследований, были выявлены поля кардиосклероза, которые, в свою очередь, препятствовали полноценному эффекту кардиоресинхронизирующей терапии. Кроме этого, были выявлены глобальные зоны нарушения перфузии, что подтверждает наличие больших зон нежизнеспособного миокарда. В настоящее время в ФНЦТиЮ проводится ретроспективный анализ применения КРТ, цель которого – дополнить существующие рекомендации показаниями к эффективной СРТ в терапии терминальной стадии сердечной недостаточности.

Поскольку СРТ остается клинически и экономически эффективным методом лечения, были предприняты усилия для снижения числа больных, резистивных к терапии. Однако отношение к популярным ныне методам изображения асинхронии неоднозначно. Аргументы, связанные с доступными сегодня методическими указаниями, колеблются от теоретических взглядов на механизм СРТ к практическим ограничениям методов, визуализирующих асинхронию. Так, Prinzen and Auricchio считают, что проблема больных, резистивных к СРТ, скорее комплексная [6].

Существуют проблемы в определении, характеристике резистивности (объемная, функциональ-



ная или ответ на физическую нагрузку), причина резистивности к СРТ, вероятно, многофакторная. Некоторые больные могут быть слишком больны, чтобы продемонстрировать значительное улучшение. Сегодня мы не знаем, какие факторы прогнозируют эффективность СРТ, не знаем и относительное значение каждого из них. Поэтому группа больных, не реагирующих на ресинхронизирующую терапию, остается неизвестной. Часто наличие механической асинхронии рассматривают как решающий фактор положительного ответа на СРТ [7–9]. Мнимый недостаток ответной реакции на СРТ в отсутствие механической асинхронии вместе с доказательствами того, что механическая асинхрония может присутствовать даже тогда, когда продолжительность комплекса QRS находится в пределах нормы, позволяет надеяться на интенсификацию поиска скрытых связей между механической асинхронией и продолжительностью QRS.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные продемонстрировали гемодинамическое и симптоматическое улучшение состояния пациентов после применения кардиоресинхронизации, что согласуется с результатами мировых исследований и позволяет нам расценивать СРТ как «мост» к трансплантации сердца. При выявлении пациентов, не отвечающих на СРТ, необходимо рассматривать применение других видов моста, не дожидаясь клинических проявлений. Предикторами могут служить показатели эндотелина-1, высокие показатели рго-BNP, выявление больших зон нежизнеспособного миокарда вследствие кардиосклероза путем выполнения радиоизотопных методов исследования. Наш опыт показывает, что у пациентов с диссинхронией левого желудочка, которые на-

ходятся в листе ожидания трансплантации сердца, применение метода СРТ может предотвратить или отсрочить необходимость в трансплантации сердца или стать связующим звеном, как «мост» к трансплантации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трансплантология: Рук. для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. 2006.
2. Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2007.
3. Hunt S.A., 1993; Hunt S.A., Baker D.A. et al. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. 2001.
4. Слободяник В.В., Лукава М.Г., Саутгареев Р.Ш., Шумаков Д.В. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении терминальной стадии хронической сердечной недостаточности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. № 2. С. 3–7.
5. Cardiac Resynchronization Therapy: Long-Term Alternative to Cardiac Transplantation. September 29, 2008.
6. Prinzen W., Auricchio A. Echocardiography Is Not Useful Before Cardiac Resynchronization Therapy if QRS Duration Is Available // Circ Cardiovasc Imaging 2008. № 1. P. 70–78.
7. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R. et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony // J Am Coll Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 1615–1622.
8. Bax J.J., Ansalone G., Breithardt O.A. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal // J Am Coll Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 1–9.
9. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B. et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 978–983.

## СТРУКТУРА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Пионтек А.А., Левит А.Л., Иофин А.И., Идов Э.М., Климушева Н.Ф.

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург

Отбор реципиентов для ортотопической трансплантации сердца имеет большое значение. В 2006–2009 гг. нами проведено 26 проб на обратимость легочной гипертензии: 14 пациентам с дилатационной кардиомиопатией (11 мужчин и 3 женщины, возраст  $41,1 \pm 9,3$  года) и 11 пациентам с ишемической болезнью сердца (все мужчины, возраст  $50 \pm 4,9$  года). Исходное легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) составило  $3,61 \pm 1,02$  и  $3,59 \pm 0,98$  ед. Вуда соответственно. Всем больным была проведена инфузия альпростадил. Легочная гипертензия была необратима у 4 (28,5%) больных с дилатационной кардиомиопатией и у 2 (18%) больных с ишемической болезнью сердца. У этих больных исходное ЛСС составило  $6,27 \pm 3,2$  и  $5,7 \pm 2,4$  ед. Вуда соответственно. Средняя доза альпростадил, необходимая для реверса легочной гипертензии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, составила  $0,054 \pm 0,027$  и  $0,047 \pm 0,022$  мкг/кг/мин у пациентов с ишемической болезнью. Таким образом, применение альпростадил для фармакологической коррекции легочного сосудистого сопротивления наиболее эффективно у пациентов с умеренной легочной гипертензией по классификации Rich.

*Ключевые слова:* ортотопическая трансплантация сердца, ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, обратимость легочной гипертензии, альпростадил

## STRUCTURE OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS AWAITING HEART TRANSPLANTATION

Piontek A.A., Levit A.L., Iofin A.I., Idov E.M., Klimusheva N.F.

Sverdlovsk regional clinical hospital № 1, Ekaterinburg

The selection of recipients for the orthotopic heart transplantation is of great importance. In 2006–2009 we examined 25 tests on reversibility of pulmonary hypertension, i.e. in 14 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) (11 males and 3 females aged  $41,1 \pm 9,3$ ) and in 11 patients with coronary artery disease (CAD) (all males aged  $50 \pm 4,9$ ). Initial pulmonary vascular resistance (PVR) was  $3,61 \pm 1,02$  and  $3,59 \pm 0,98$  respectively. Alprostadil was infused to all the patients. Pulmonary hypertension was irreversible in 4 (28,5%) DCM patients and in 2 (18%) CAD patients. Initial PVR in those patients was  $6,27 \pm 3,2$  and  $5,7 \pm 2,4$  respectively. The average alprostadil dose necessary for the reverse of pulmonary hypertension was  $0,054 \pm 0,027$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in DCM patients, and  $0,047 \pm 0,022$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in CAD patients. Thus, the application of alprostadil for the pharmacological correction of pulmonary vascular resistance is most effective in patients with moderate pulmonary hypertension according to Rich classification.

*Key words:* orthotopic heart transplantation, coronary artery disease, dilated cardiomyopathy, reversibility of pulmonary hypertension, alprostadil.

### ВВЕДЕНИЕ

Повышение качества медицинской помощи в целом и совершенствование технологий в кардиохирургии и трансплантологии привело к росту количества пациентов, которым выставлены показания

к ортотопической трансплантации сердца (ТС). Естественно, что в поле зрения оказываются потенциальные реципиенты с выраженной недостаточностью кровообращения (НК), в том числе и в стадии декомпенсации. В связи с этим достаточно высок

Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.

**Контакты:** Пионтек Алексей Андреевич. Тел. +7-902-268-19-97, e-mail: kalipsol@inbox.ru

процент реципиентов с легочной гипертензией (ЛГ) разной степени тяжести.

В основе любой сердечной недостаточности лежит снижение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ), а значит, и снижение сердечного выброса (ударного объема). В ответ на снижение сердечного выброса повышается уровень альдостерона, что приводит к задержке натрия и воды почками, увеличению объема циркулирующей крови и увеличению минутного объема кровообращения в ответ на увеличение преднагрузки по механизму Франка–Старлинга. Повышение уровней катехоламинов, ангиотензина, вазопрессина приводит к тахикардии, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. Постоянное хронотропное и инотропное воздействие, поддерживаемое катехоламинами, приводит к гипертрофии миокарда. Тахикардия, гипертрофия лежат в основе диастолической дисфункции ЛЖ, а увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка – дилатации, следствие этого – дальнейшее снижение сердечного выброса, ухудшение перфузии периферических тканей, циркуляторная гипоксия. При сердечной недостаточности увеличивается уровень эндотелинов, предсердного натрийуретического гормона, брадикининов и простагландинов. Считается, что от активации адренергической и ренин-ангиотензиновой систем в значительной мере зависит скорость прогрессирования сердечной недостаточности и прогноз [5, 6].

Все вышеперечисленное вызывает повышение конечно-диастолического давления и увеличение давления в легочных венах, что является основным гемодинамическим механизмом развития ЛГ. Так формируется венозная ЛГ, по мере роста конечно-диастолического давления повышенное давление передается и на прекапиллярное звено малого круга, то есть на артерии, начинается формирование артериальной ЛГ. Повышенное давление в сосудах малого круга вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток меди, что приводит к обструкции сосудов малого круга и вызывает повышение легочного сосудистого сопротивления. Следует отметить, что кроме гемодинамических механизмов формирования венозной и артериальной ЛГ не менее важен еще один механизм сужения артериол – гипоксической вазоконстрикции, в основе которой лежит рефлекс Эйлера и Лильестранда [2]. Кроме того, одним из центральных звеньев патогенеза ЛГ считают дисфункцию эндотелиоцитов, выраженную максимально в малом круге кровообращения и, как правило, отсутствующую или минимально выраженную в большом – аорте и системе ее ветвей. Особенности эндотелиальной дисфункции, ведущей к развитию легочной гипертензии, является преобладание медиаторов вазоконстрикции и тромбогенеза над

факторами, обуславливающими вазодилатацию и фибринолиз. Очевидное значение «локально-легочной» дисфункции эндотелия в повышении давления в системе малого круга кровообращения определяет успех попыток применения методов ее коррекции в лечении легочной гипертензии [3].

Особое значение имеет тщательная селекция реципиентов для ортотопической ТС с ЛГ. Абсолютным противопоказанием считается легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 6 Ед. Вуда [10] и транспульмональный градиент более 12 мм рт. ст. без признаков фармакологической коррекции. Это связано с тем, что исходно более слабый правый желудочек донорского органа на фоне послеоперационной сердечной недостаточности плохо адаптируется к работе против повышенного давления в малом круге, обусловленного высоким ЛСС. Потому одним из слагаемых успеха ортотопической ТС является соответствие возможностей донорского органа и состояние малого круга кровообращения у реципиента. Правожелудочковая дисфункция все еще составляет 50% всех сердечных осложнений и 19% всех ранних смертных случаев у пациентов после ТС [7].

На сегодняшний день в клиниках применяются различные препараты и схемы для проведения острых проб на обратимость ЛГ: нитраты, антагонисты кальция, простагландин  $E_1$  (альпростадил), простагландин  $I_2$  (эпопростенол, флолан), ингибиторы фосфодиэстеразы (милринон, силденафил), оксид азота. Каждый из перечисленных препаратов имеет свои достоинства и недостатки [2, 8].

Нитраты наряду с дилатацией сосудов малого круга воздействуют и на большой круг кровообращения, вызывая гипотонию. Дешевы и просты в применении. Простагландины, в частности  $E_1$ , эффективно снижают давление в малом круге, практически не вызывают системной гипотонии, обладают коротким периодом полужизни – около 3 мин. Различные формы простагландина  $I_2$  не уступают, а илопрост превосходит, по степени воздействия на малый круг, практически не оказывают системного воздействия, имеют ингаляционные и пероральные формы, короткий период полужизни (5–13 мин), однако не зарегистрированы на территории РФ.

Оксид азота – мощный вазодилататор сосудов малого круга, не обладающий воздействием на системную гемодинамику, с коротким периодом полужизни. Однако для его применения необходимо дополнительное оборудование.

Ингибиторы фосфодиэстеразы положительно воздействуют на малый круг, могут вызывать системную гипотонию, нередко плохо переносятся пациентами, недоступны на территории РФ. Силденафил же выпускается только в таблетированной форме.

## ЦЕЛЬ

Цель настоящего исследования – оценить эффективность вазапостана (alprostadil) для фармакологической коррекции легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2006 года в процессе отбора пациентов в лист ожидания для ТС предложено 80 человек, из них включены в лист 35, проба на обратимость ЛГ проведена у 25 человек, в том числе у 1 повторно.

Всем пациентам проведено зондирование полостей сердца, на основании полученных данных проведен отбор нуждающихся в пробе на обратимость ЛГ. Для этого оценены: среднее давление в легочной артерии (ср. давление ЛА) и среднее артериальное давление (ср. АД), в случае если ср. давление ЛА  $\geq 1/3$  ср. АД, проводилась проба на обратимость ЛГ.

В условиях ОРИТ выполняется катетеризация легочной артерии, катетеризация периферической артерии. Мониторинг обеспечивается системой Datex-Ohmeda AS/5. Непрерывно мониторируются: 2-канальная ЭКГ, АД, CVP, PAP, методом препульмональной термодилуции определяются показатели центральной гемодинамики и оценивается кислородный транспорт (табл. 1). Для оценки обратимости ЛГ применяется в/в инфузия вазапостана (alprostadil) в дозе 0,02 мкг/кг/час со ступенчатым увеличением на 0,02 мкг/кг/час каждые 10 минут до достижения эффекта [9]. Критерием эффективности считается снижение ЛСС на 50% и более от исходного или до нормальных цифр, критерием неэффективности – отсутствие положительной динамики при 2 и более измерениях на фоне возрастающей дозы вазапостана, также снижение системного ср. АД ниже 50–60 мм рт. ст., субъективное ухудшение самочувствия.

Рассмотрим 26 случаев проведения пробы на обратимость ЛГ (табл. 2).

Таблица 1

### Контрольные точки и исследуемые показатели

Контрольные точки	Показатели
Исходно	Центральная гемодинамика (REF, CO, PAP, PCWP, TPG, CI, SV, SVI, SVR, PVR, SVRI, PVRI, LVSWI, RVSWI, LCWI, RCWI, RVEDVI, RVESVI) Кислородный транспорт ( $PaCO_2$ , $PaO_2$ , $SaO_2$ , $PvO_2$ , $SvO_2$ , $CaO_2$ , $CvO_2$ , $VO_2$ , $VO_2I$ , $Ca-vO_2$ , $O_2ER$ , $DO_2$ , $DO_2I$ , $PAO_2$ , $AaDO_2$ , $CcO_2$ , $Qs/Qt$ )
1-я ступень. Инфузия вазапостана 0,02 мкг/кг/мин, 10 мин	Центральная гемодинамика
2-я ступень. Инфузия вазапостана 0,04 мкг/кг/мин, 10 мин, etc	Центральная гемодинамика
По достижении эффекта или прекращение пробы	Центральная гемодинамика, кислородный транспорт

Таблица 2

### Характеристика пациентов

		ДКМП	ИБС	p
Количество случаев		14	12	
Пол (м/ж)		11 м, 3 ж	12 м	
Возраст, лет		41,1 ± 9,3	50 ± 4,9	
NYHA, ф. кл.		3,25 ± 0,45	3,08 ± 0,29	p ≥ 0,05
Василенко	II A	1	4	
	II B	8	8	
	III	5	0	
Ритм	Синусовый	13	9	
	МА	2	1	
	ЭКС	0	2	
ИММ, г/м <sup>2</sup>		239,7 ± 46,84	200,6 ± 35,24	p ≤ 0,05
EF, %		22,16 ± 6,16	24,42 ± 8,38	p ≥ 0,05



**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Из 26 случаев проведения пробы на обратимость ЛГ, эффект был достигнут в 20 (табл. 3), а в 6 случаях ЛГ была необратима (табл. 4). Кроме того, в каждой группе был один пациент, у которого пришлось прервать пробу: в группе дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) – в связи со снижением ср. АД до 40 мм рт. ст., а в группе ишемической болезни сердца (ИБС) – в связи с интенсивными головными болями. В обоих случаях ЛГ расценена как необратимая.

Из 26 проб 14 было проведено у пациентов с ДКМП (4 случая необратимой ЛГ) и 12 – у пациентов с ИБС (2 случая необратимой ЛГ). Доза вазопростана, необходимая для реверса ЛГ, у пациентов с ДКМП составила  $0,054 \pm 0,027$  и  $0,047 \pm 0,022$  мкг/кг/мин у пациентов с ИБС. Доза же вазопростана использованная при попытке реверсировать ЛГ, как впоследствии было выяснено, у пациентов с необратимой ЛГ составила  $0,07 \pm 0,01$  и  $0,08 \pm 0,03$  мкг/кг/мин соответственно.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В обеих группах сердечный индекс (СИ) на фоне эффективного снижения легочного сосудистого сопротивления был значимо выше, чем исходно (на

48,8% в группе ДКМП и на 25,3% в группе ИБС). Между двумя группами достоверных различий выявлено не было.

Индекс систолического объема кровотока (SVI) на фоне снижения ЛСС в обеих группах несколько повышался (на 29,9 и 12,9% соответственно). Причем исходно этот показатель достоверно выше у пациентов с ИБС. Такая динамика этих двух показателей, отражающих систолическую функцию ЛЖ, вызвана увеличением преднагрузки ЛЖ за счет снижения ЛСС. Однако меньший прирост в группе ИБС свидетельствует о худших компенсаторных возможностях миокарда ЛЖ.

Фракция изгнания правого желудочка (REF) на фоне эффективного снижения ЛСС была немного выше исходной у больных обеих групп (на 26,2 и 15,9% соответственно). Причем у пациентов с ИБС и исходно, и по окончании пробы эти показатели достоверно выше, чем у пациентов с ДКМП. Такая динамика обусловлена улучшением преднагрузки правого желудочка (ПЖ) за счет увеличения систолической функции ЛЖ и снижения системного сосудистого сопротивления. Все это может свидетельствовать о больших резервах миокарда ПЖ у пациентов с ИБС.

Индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) на фоне значимого снижения ЛСС был ниже в обеих группах (на 27,2 и 20,4% соответственно), что обусловлено системным вазодилатирующим

Таблица 3

**Центральная гемодинамика у пациентов с обратимой ЛГ**

	ДКМП		ИБС	
	Исходно	После	Исходно	После
Количество	10		10	
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$1,85 \pm 0,32$	$3,61 \pm 1,02$	$1,89 \pm 0,49$	$2,53 \pm 0,45$
SVI, мл/удар/м <sup>2</sup>	$19,74 \pm 3,47^*$	$28,17 \pm 9,41$	$28,24 \pm 11,9^*$	$32,23 \pm 9,66$
REF, %	$9,37 \pm 4,52^{**}$	$12,7 \pm 4,57^{***}$	$15,76 \pm 6,98^{**}$	$18,73 \pm 5,98^{***}$
SVRI, дин с м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	$3399,2 \pm 816,98$	$2473,3 \pm 846,4$	$3111,1 \pm 1327,7$	$2478,7 \pm 652,2$
TPG, мм рт. ст.	$12,1 \pm 2,98$	$7,5 \pm 3,1$	$14 \pm 5,37$	$8 \pm 3,62$
PVRI, дин с м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	$531 \pm 160,3$	$240,1 \pm 71,9$	$533,3 \pm 208,4$	$256,6 \pm 104,6$
PVR, ед. Вуда	$3,61 \pm 1,02$	$1,625 \pm 0,48$	$3,59 \pm 0,98$	$1,63 \pm 0,65$

Примечание. \* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,05; \*\*\* p ≤ 0,05

Таблица 4

**Центральная гемодинамика у пациентов с необратимой ЛГ**

	ДКМП		ИБС	
	Исходно	После	Исходно	После
Количество	4		2	
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$1,85 \pm 0,32$	$1,59 \pm 0,71$	$1,15 \pm 0,35$	$1,4 \pm 0,14$
SVI, мл/удар/м <sup>2</sup>	$19,82 \pm 6,46$	$19,77 \pm 10,53$	$15,9 \pm 0,28$	$20,45 \pm 4,0$
REF, %	$11,57 \pm 2,55$	$12,6 \pm 1,89$	$7,67 \pm 0,67$	$13,85 \pm 4,31$
SVRI, дин с м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	$3904,7 \pm 893,6$	$4338,25 \pm 1891,1$	$4468,5 \pm 1371,1$	$2757,2 \pm 359,9$
TPG, мм рт. ст.	$16,75 \pm 9,21$	$20,5 \pm 8,1$	$12 \pm 2,83$	$13,5 \pm 2,12$
PVRI, дин с м <sup>2</sup> /см <sup>5</sup>	$845 \pm 402,8$	$1215,5 \pm 689,3$	$773 \pm 270,1$	$762 \pm 173,9$
PVR, ед. Вуда	$6,27 \pm 3,2$	$8,75 \pm 4,21$	$5,7 \pm 2,4$	$4,85 \pm 0,78$



действием вазапростана. Достоверных различий между группами обнаружено не было.

На фоне инфузии вазапростана снизились по сравнению с исходным транспульмональный градиент (TPG) (на 38 и 42,9% соответственно) и индекс легочного сосудистого сопротивления (PVRI) (на 54,8 и 52% соответственно).

Легочное сосудистое сопротивление (PVR) в ед. Вуда тоже стало ниже (на 55 и 54,6% соответственно).

Однонаправленные изменения трех последних показателей соответствуют специфическому действию вазапростана на сосуды малого круга кровообращения и иллюстрируют его эффективность. Достоверных различий по этим показателям между группами обнаружено не было.

Центральная гемодинамика у пациентов с необратимой ЛГ имеет свои особенности. Ввиду малого количества пациентов в этой части выборки данные, скорее всего, недостоверны, однако мы хотели бы обсудить имеющиеся тенденции. Сердечный индекс (CI) на фоне инфузии вазапростана незначительно снизился по сравнению с исходным (на 14,1%) в группе ДКМП и вырос (на 17,9%) в группе ИБС. Индекс систолического объема кровотока (SVI) практически не изменился в группе ДКМП и вырос на 22,3% в группе ИБС.

Фракция изгнания ПЖ (REF) на фоне инфузии вазапростана увеличилась в обеих группах, причем больше у пациентов с ИБС (на 8,2 и 44,6% соответственно).

Индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI) на фоне инфузии вазапростана вырос в группе ДКМП (на 10%) и снизился в группе ИБС (на 38,3%).

Транспульмональный градиент (TPG) увеличился в обеих группах (на 18,3 и 11,1% соответственно). Индекс легочного сосудистого сопротивления (PVRI) стал выше на 30,5% в группе ДКМП и практически не изменился у больных ИБС.

Легочное сосудистое сопротивление (PVR) в ед. Вуда выросло в группе ДКМП (на 28,3%) и снизилось (на 14,9%) в группе ИБС.

Таким образом, у декомпенсированных пациентов с ДКМП попытка медикаментозной дилатации сосудов малого круга приводит к компенсаторной вазоконстрикции, как по малому, так и по большому кругам кровообращения. Уменьшение преднагрузки ЛЖ снижает сердечный индекс (CI). Некоторое увеличение REF свидетельствует о работе ПЖ против возросшего сопротивления.

У тяжелых пациентов с ИБС применение высоких доз вазапростана снижает системное сосудистое сопротивление, что вызывает увеличение CI и SVI, увеличивает преднагрузку ПЖ, что вызывает увеличение REF. Однако низкая податливость сосудов ма-

лого круга препятствует увеличению преднагрузки ЛЖ и не позволяет достичь хороших результатов.

Завершая обсуждение, мы хотим отметить, что из 26 случаев ЛГ была обратима у 73,3% пациентов с ДКМП и 83,3% пациентов с ИБС, необратима в 26,7 и 16,7% соответственно. Эффективная доза вазапростана, потребовавшаяся для достижения реверса ЛГ, была достоверно выше (на 13%), чем у пациентов с ИБС. Нам удалось отследить 12-месячную летальность у обследованных пациентов, которая составила 21,4% в группе ДКМП, и 16,7% в группе ИБС. На момент написания статьи дождалась ТС по 1 пациенту из каждой группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют считать, что применение вазапростана (alprostadil) для фармакологической коррекции ЛСС наиболее эффективно у пациентов с умеренной легочной гипертензией по классификации Rich [10], однако при этом необходим инвазивный мониторинг АД, без которого можно обойтись при использовании других препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Марино П.* Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998. 639 с.
2. *Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е.* Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии // *Consilium medicum*. Том 5. № 5. 2003.
3. *Матвиенко О.О., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.* Современные представления о роли простагландинов в лечении больных легочной гипертензией // *Consilium medicum*. Том 6. № 2. 2004.
4. *Чазова И.Е.* Современные подходы к лечению хронического легочного сердца // *Рус. мед. журнал*. 2001. № 2. С. 83–86.
5. *Фрид М., Грайнс С.* Кардиология в таблицах и схемах. М.: Практика, 2000. 728 с.
6. *Хенсли-мл. Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П.* Практическая кардиоанестезиология. М., 2008. 1102 с.
7. *Bethea B.T., Yuh D.D., Conte J.V. et al.* Heart Transplantation // *Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003. P. 1427–1460.
8. *Maslow A.* Selective Pulmonary Vasodilators for Pulmonary Hypertension. Society of Cardiovascular Anesthesiologists. <http://www.scahq.org/sca3/newsletters/2004aug/drug2.shtml>
9. *Ramsay M.A.E.* Anesthesia Considerations in Liver Transplantation. Recent Developments in Transplantation Medicine. <http://www.centerspan.org/pubs/liver/ramsay1.htm>
10. *Rich S.* Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension. Geneva: World Health Organization 1998. [www.who.int/ncd/cvd/pph.html](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html)

## ВИТАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ЛИМФОЦИТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

*Ватазин А.В.<sup>1</sup>, Василенко И.А.<sup>2</sup>, Валов А.Л.<sup>3</sup>, Метелин В.Б.<sup>2</sup>, Круглов Е.Е.<sup>1</sup>, Цалман А.Я.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

<sup>2</sup> ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр» Росздрава, г. Москва

<sup>3</sup> ГУ «Российская детская клиническая больница» Росздрава, г. Москва

В статье обобщены результаты исследования морфофункционального состояния циркулирующих лимфоцитов периферической крови практически здоровых добровольцев и реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) в течение раннего послеоперационного периода. Предложен неинвазивный способ диагностики острого отторжения ПАТ, основанный на измерении методом когерентной фазовой микроскопии (КФМ) морфометрических параметров клеток. Установлено, что фазовая высота лимфоцита, пропорциональная оптической плотности и геометрической толщине клетки, является интегральным параметром, отражающим ее функциональное состояние. Показано, что изменения морфометрических показателей иммунокомпетентных клеток могут опережать динамику повышения креатинина сыворотки крови и, следовательно, служить ранними критериями развития острой реакции отторжения трансплантированного органа.

*Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение, лимфоциты, морфометрия*

## VITAL COMPUTER MORPHOMETRY OF Lymphocytes IN DIAGNOSIS OF ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION

*Vatazin A.V., Vasilenko I.A., Valov A.L., Metelin V.B., Kruglov E.E., Tsalman A.Ya.*

<sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

<sup>2</sup> Russian Research Clinical Centre of Gerontology, Moscow

<sup>3</sup> Russian Children Clinical Hospital, Moscow

The article focuses on the results of the investigation of peripheral blood lymphocyte morphofunctional status in healthy volunteers and renal allograft recipients for early postoperative period. Working out noninvasive tests for diagnosis of acute renal allograft rejection based on the measuring of cell morphometric parameters by method of coherent phase microscopy (CPM). It was found out that the lymphocyte phase height was proportional cell image density and its geometrical thickness. Our results showed that the variations of immunocompetent cell morphometric indicants can be in advance the dynamics of blood creatine increasing and answer for early criteria of acute renal allograft rejection.

*Key words: renal transplantation, acute allograft rejection, lymphocytes, morphometry*

### ВВЕДЕНИЕ

В лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) аллотрансплантация трупной почки (АТП) является основным методом, благодаря которому поддерживается жизнь больного, достигается его социальная и

медицинская реабилитация. Известно, что судьба трансплантата и характер развивающихся в пересаженном органе изменений зависят от действия многочисленных иммунных (тканевая совместимость донора и реципиента, предсуществующие антидонорские антитела, иммунодепрессанты) и неиммун-

*Статья поступила в редакцию 09.09.09 г.*

**Контакты:** Василенко Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией компьютерной цитоморфометрии.

**Тел.** (495) 6817859, **e-mail:** svia@rambler.ru

ных (антиген-независимых) факторов [4, 9]. Однако одной из главных проблем для реципиента остается острая реакция отторжения (ОРО), развитие которой в раннем послеоперационном периоде не только приводит к потере почечного аллотрансплантата (ПАТ), но и отрицательно влияет на длительность его выживания [1, 9, 12].

Можно считать доказанным, что гарантией длительного и эффективного существования трансплантированного органа является проведение постоянного контроля за его функцией, позволяющего с достаточной степенью достоверности прогнозировать и предупреждать возможные послеоперационные осложнения. Существуют общепризнанные морфологические критерии различных нарушений функции ПАТ. Однако следует признать, что возможности пункционной биопсии в диагностике развития патологических процессов аллотрансплантата, оценке эффективности и адекватности проводимой иммуносупрессии несколько ограничены. Метод не позволяет прогнозировать риск возникновения острого отторжения, в режиме *on line* наблюдать за его течением. Кроме того, в условиях очагового острого отторжения в биоптат может не попасть пораженный фрагмент ткани. Для более полной интерпретации результатов морфологического исследования оптимальным является их одновременное сопоставление с клиническими и лабораторными данными. Поэтому в настоящее время не прекращаются поиски методов, способных дополнить, а в отдельных случаях ограничить применение инвазивных способов обследования.

Из неинвазивных методов диагностики острого отторжения почки в настоящее время используют данные ультразвукового и доплерографического исследований [2, 3, 5]. Известен ряд лабораторных параметров, уровень которых изменяется в сыворотке крови или моче при остром отторжении ПАТ. Так, в клинике традиционно применяют определение уровня креатинина и мочевины, клубочковую фильтрацию и др. [9, 4, 16]. Предпринимаются попытки выявлять острую реакцию отторжения (ОРО) пересаженного органа, используя данные проточной цитометрии, измерение уровней С-реактивного протеина,  $\beta_2$ -микроглобулина, экспрессии генов и рецепторов различных хемо- и цитокинов [10, 13, 15]. Достаточно высокой специфичностью и чувствительностью обладают современные иммунохимические (ИФА, ПЦМФ) и молекулярно-биологические (ПЦР) методы исследования [14, 17–19].

Однако все эти методы не нашли широкого распространения в клинической практике по ряду причин: отчасти в силу своей сложности и трудоемкости, а также из-за неоднозначности получаемых результатов. Кроме того, многие лабораторные параметры имеют слабую предикторную способность, а их из-

менения в сыворотке крови или в моче могут встречаться при многих других состояниях, не связанных с развитием острого отторжения трансплантата.

Одним из аспектов решения данной проблемы является совершенствование методов мониторинга иммунного статуса реципиента. Многие исследователи единодушны во мнении, что мониторинг морфофункционального состояния иммунокомпетентных клеток после трансплантации в сопоставлении с клинико-биохимическими данными может оказаться крайне важным для прогнозирования состояния больного, построения индивидуальных лечебно-реабилитационных программ, сравнения эффективности различных видов иммуносупрессивной терапии, своевременного выявления осложнений и побочных эффектов лечения [6, 11]. При этом быстрое развитие компьютерных технологий требует обратить соответствующее внимание на эффективное использование возможностей современных диагностических методов, аппаратов и приборных комплексов, обладающих минимальной инвазивностью, позволяющих проводить объективный многофакторный анализ и интерпретацию полученных данных с учетом клиники послеоперационного периода и особенностей функционирования трансплантированной почки.

Целью проведенного исследования явилась разработка критериев доклинической диагностики острого отторжения трансплантированной почки на основе изучения морфофункционального состояния иммунокомпетентных клеток крови экспресс-методом витальной компьютерной фазовой микроскопии (КФМ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования служили лимфоциты периферической крови 20 практически здоровых добровольцев (в возрасте от 21 до 54 лет, средний возраст  $36,4 \pm 3,5$  года) и 37 больных ХПН (в возрасте от 20 до 52 лет, средний возраст  $35,9 \pm 4,1$  года). Из них группу морфометрического стандарта – «идеальных» реципиентов с удовлетворительной и стабильной функцией ПАТ – составили 26 пациентов. Во вторую группу были включены 11 реципиентов, у которых причиной дисфункции в раннем послеоперационном периоде явился иммунологический конфликт с донорским органом. Диагноз ставился клинически и лабораторно с обязательным морфологическим подтверждением.

Имуносупрессивная индукционная терапия реципиентов ПАТ включала внутривенное капельное введение моноклональных антител к рецептору IL-2 (семулект или зенопакс) за 30–60 мин до операции и болюсное введение метилпреднизолона в дозе 250–750 мг перед васкуляризацией почечного ал-

лотрансплантата. После пуска кровотока больному внутривенно назначали инфузию циклоспорина А в дозе 2,5 мг/кг в сутки. Протокол трехкомпонентной базовой иммуносупрессии, который назначался через 6–12 ч после операции, включал сандимун-Неорал в начальной дозе 5 мг/кг в сутки; глюкокортикостероиды – преднизолон в начальной дозе 0,5 мг/кг; селективные цитостатики – селл-септ (2000 мг/сут) или майфортик (1440 мг/сут) – независимо от веса реципиента.

Лечение острой реакции отторжения проводили пульс-терапией метилпреднизолона в дозе 250–750 мг в сутки в виде инфузии в течение 3–5 дней. В случаях отсутствия клинического эффекта назначались антитимоцитарный глобулин – АТГ Фрезениус с начальной лечебной дозой из расчета 3–5 мг/кг веса больного.

Всем пациентам проводились стандартные клинико-лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые обследования. При наличии показаний выполняли пункционную биопсию и морфологическое исследование трансплантата.

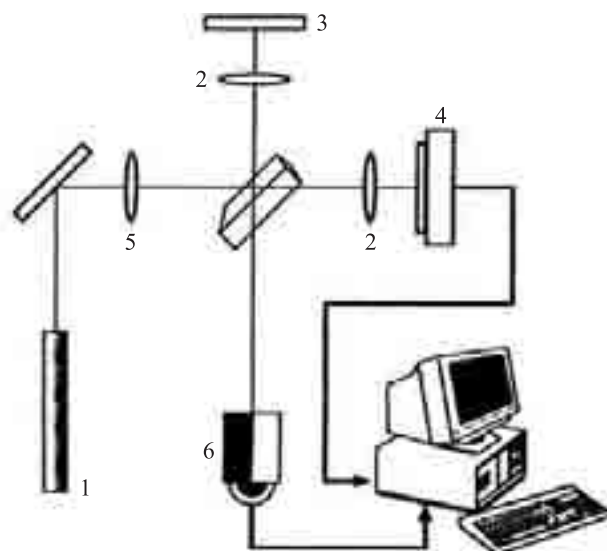
Плановое клинико-лабораторное обследование пациентов включало общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня в сыворотке крови и клиренса креатинина и мочевины, определение белковых фракций, ферментов АсАТ и АлАТ, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, концентрации циклоспорина А, вирусологическое и бактериологическое исследование.

Для оценки функции пересаженного органа определяли уровень сывороточного креатинина, скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина в моче, уровень сывороточной мочевины, уровень общего белка в плазме и в моче, уровень суточной протеинурии.

Забор крови (4–5 мл) для морфометрических исследований производили из локтевой вены, кровь стабилизировали гепарином в концентрации 25 ЕД на 1 мл. Мононуклеары выделяли стандартным методом по Воуим на градиенте плотности для лимфоцитов Ficoll-Paque ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) производства Amersham Biosciences (Швеция). Разделение лимфоцитов на Т- и В-популяции производили по степени их адгезивности к пластику.

Морфофункциональное состояние лимфоцитов *in situ* оценивали экспресс-методом витальной компьютерной морфометрии на основе отечественного компьютерного фазово-интерференционного микроскопа «Цитоскан» (МГИРЭА, Москва), позволяющего исследовать нативные клетки [7].

КФМ представляет собой модифицированный интерферометр Линника с модуляцией фазы опорной волны (рис. 1). В основе принципа действия микроскопа, содержащего идентичные объективы



**Рис. 1.** Оптическая схема когерентного фазово-интерференционного микроскопа «Цитоскан»: 1 – лазерный осветитель, 2 – объективы, 3 – предметное зеркало, 4 – опорное зеркало на пьезоэлементе, 5 – конденсор, 6 – фотоприемник

в сигнальном и реперном плечах, лежит сравнение волнового фронта, прошедшего через объект, с опорным, отраженным от высококачественного зеркала. Преобразование сигнала состоит в его дискретизации с последующей записью распределения фаз в виде цифровой матрицы  $x, y$ , размером  $m \times n$ , где  $m$  – число строк,  $n$  – число столбцов. Значения  $x, y$  представляют собой оптическую толщину объекта  $H$  в точке с координатами  $x, y$ :

$$H(x, y) = [n(x, y) - n_c] \cdot h(x, y),$$

где  $n(x, y)$  – показатель преломления,  $h(x, y)$  – физическая толщина в направлении  $Z$ ,  $n_c$  – показатель преломления среды.

Результат обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение и восстановление фазового портрета объекта отображался на экране монитора компьютера.

Источником света является гелий-неоновый лазер ( $\lambda = 633 \text{ нм}$ ). Основные параметры КФМ: объектив 30 $\times$ , общее увеличение системы 5000 $\times$ , точность измерения по высоте – 0,5 нм, по полю – 20,0 нм; дискретность изображения 128  $\times$  128, при минимальном размере пиксела – 3 нм. Микроскоп обладает разрешением, незначительно уступающим растровому электронному микроскопу, и позволяет регистрировать параметры биологических объектов, не подвергавшихся предварительной фиксации или окрашиванию.

Взвесью клеток заполняли камеру Горяева, рабочая поверхность которой имеет зеркальное напыление. После 3–5-минутного интервала, необходимого для оседания клеток, производили съемку изучаемых цитообъектов. Оптимальный объем выборки



составлял 50–100 клеток. Для проведения исследований использовали штатный 30-кратный микрообъектив с числовой апертурой 0,65. Увеличение в канале регистрации составляло 500×. Время сканирования одной клетки не превышало 12 с.

Комплексный алгоритм морфометрии включал автоматическое определение заданных размерных параметров отдельных лимфоцитов, статистическую обработку данных и документирование результатов в виде протоколов I, II и III уровней. I уровень (программа TLUCK) обеспечивал визуализацию фазово-интерференционного образа клетки (топограмму, 3D-изображение, профиль, гистограмму распределения фазовых высот). II уровень (программа MORPH) – расчет морфометрических показателей отдельных клеток (диаметр – Dmax, периметр – Per, высота – Height, площадь – Area, объем – Vol); оценку распределения объема и площади фазово-интерференционного образа клетки по уровням сканирования (взаимодействие с чужеродной поверхностью); контурное изображение топографии

интерференционного поля (послойная интерферограмма клетки в псевдоцвете). III уровень (программа StatM) – интегральный анализ клеточной популяции по мерным признакам (Dmax, Per, Height, Area, Vol), построение лимфоцитограмм (рис. 2).

Статистический анализ данных проводили с помощью алгоритмов среды MatLab и математического пакета «Statistica 6». Стандартная обработка выборок включала подсчет значений средних арифметических величин, ошибок средних, а также величины дисперсии, среднего квадратического отклонения и анализа асимметричности распределения. Различия между сравниваемыми группами рассчитывали по критериям Вилкоксона–Манна–Уитни, Колмагорова–Смирнова или Стьюдента. Уровень значимости устанавливался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфоциты как объект привлекают внимание исследователей тем, что наряду с контролем антигенного гомеостаза аккумулируют, хранят и переносят информацию о реализации адаптивных и дезадаптивных процессов в системе иммунитета. Структурно-временная организация лимфоидной системы представлена комплексом биоритмов основных динамических формообразовательных процессов – пролиферации, миграции и метаболизма – с определенными фазовыми и коррелятивными взаимоотношениями внутри данного комплекса. При этом морфоцитохимические свойства лимфоцитов достаточно лабильны и могут изменяться в зависимости от функционального состояния клетки, фазы ее клеточного цикла, возраста, степени дифференцировки и т. д.

Фазовый портрет (топограмма) живого лимфоцита, полученный методом КФМ, совпадает с реальными контурами клетки, в нем хорошо различимы цитоплазма и, как правило, несимметрично расположенное ядро со слабо контрастным ядрышком. Сечение топограммы по выбранному отрезку прямой позволяет получить фазовый профиль, детально отражающий особенности распределения фазовых высот в данной области клетки (рис. 3). Важной особенностью КФМ является то, что параметры фазового изображения содержат информацию не только о пространственно-объемных характеристиках живой клетки, но и ее оптических свойствах, в частности, внутриклеточной анизотропии. Величина показателя преломления, измеряемая в каждой точке цитобъекта, непосредственно зависит от концентрации, химического состава и агрегатного состояния внутриклеточного вещества, наличия или отсутствия органелл и включений. Изменение любого из указанных условий находит отражение в характерных локальных трансформациях фазового изображения

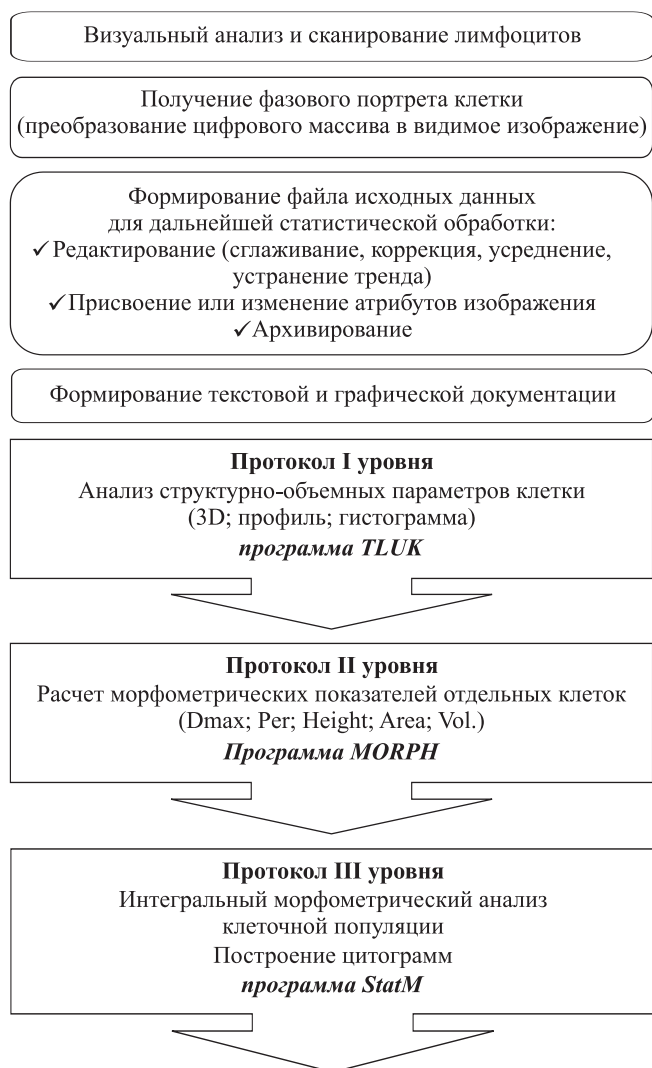
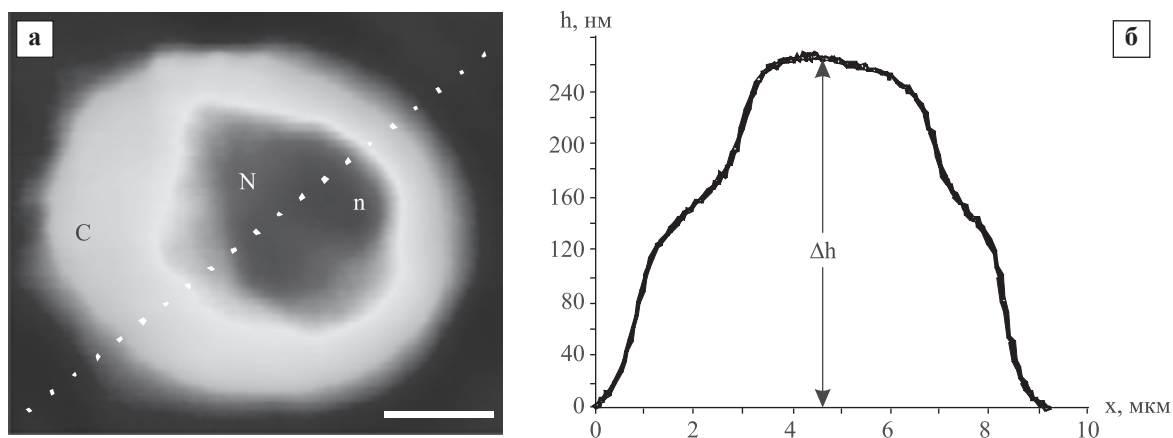


Рис. 2. Блок-схема алгоритма витальной компьютерной морфометрии лимфоцитов





**Рис. 3.** Топограмма (а) и фазовый профиль (б) интактного лимфоцита периферической крови

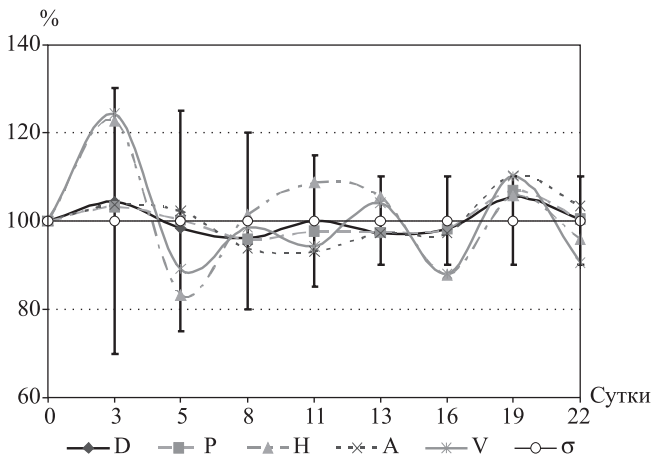
клетки. Известно, что гетерохроматин может располагаться в ядре равномерно с эухроматином или образовывать крупные конгломераты по периферии и в центре ядра. В процессе дифференцировки клеток меняются и конформационные свойства хроматина их ядер. При этом конденсированный хроматин метаболически менее активен в отношении синтеза ДНК по сравнению с его диффузным состоянием [8]. Для количественной оценки морфофункционального состояния живых лимфоцитов использовали параметр  $\Delta h_{cell}$ , называемый фазовой высотой клетки, которую определяли как максимальную высоту профиля относительно уровня подложки ( $h = 0$ ). Измерение фазовой высоты лимфоидной клетки позволяет количественно оценить степень упаковки хроматина в ядре: чем выше показатель, тем более плотными являются ядерные структуры. То есть размерные (оптико-геометрические) параметры живых Т- и В-лимфоцитов периферической крови позволяют оперативно и с высокой точностью оценить морфологические особенности и функциональную активность каждой иммунокомпетентной клетки в отдельности и всей популяции в целом.

Нами выявлена высокая степень корреляции определяемых морфометрических параметров лимфоцитов с показателями традиционной иммунограммы. Так, в Т-популяции величины фазовых диаметра, периметра и площади положительно коррелируют с содержанием активированных (HLA-DR+) лимфоцитов ( $r = 0,39, p = 0,09; r = 0,42, p < 0,05; r = -0,41, p < 0,05$  соответственно), высота отрицательно коррелирует с числом лимфоцитов, имеющих признаки ранней (CD25+) и поздней (HLA-DR+) активации ( $r = -0,36, p > 0,05$  и  $r = -0,36, p > 0,05$  соответственно). В В-популяции значения диаметра, периметра и площади положительно коррелируют с CD20+ и HLA-DR+-клетками ( $r = 0,41, p < 0,05, r = 0,52, p < 0,05; r = 0,52, p < 0,05$  и  $r = 0,40, p < 0,05, r = 0,51, p < 0,05; r = 0,52, p < 0,05$  соответственно). Следовательно, степень увеличения диаметра, периметра

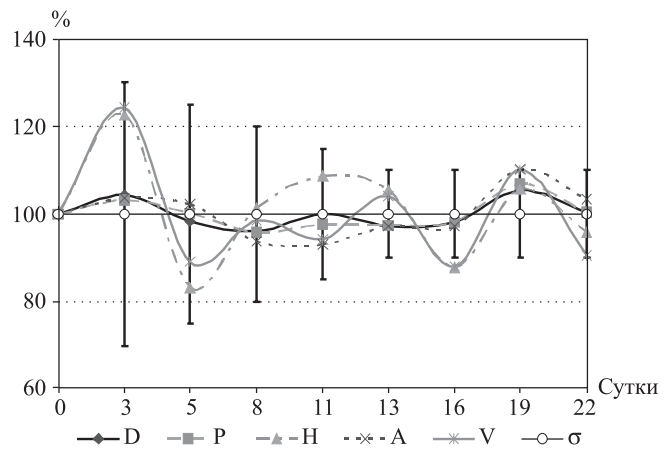
и площади при снижении фазовой высоты количественно отражает уровень активности иммунокомпетентных клеток. При этом величины фазовой высоты и объема характеризуют состояние хроматина в ядре клетки и позволяют количественно оценить пролиферативную способность лимфоцитов. Увеличение этих параметров свидетельствует о снижении пролиферативной активности, а уменьшение, напротив, указывает на повышенную способность к пролиферации. Кроме того, изменение средних значений диаметра, периметра и площади анализируемых клеток свидетельствует о наличии популяционной перестройки в иммунной системе, которая сопровождается появлением групп клеток с иными размерными параметрами, характеризующими состояние внутриклеточного метаболизма и содержание белкового вещества в клетке.

У обследованных нами больных до трансплантации не выявлено значимых изменений клеточных параметров Т-лимфоцитов: средние в популяции диаметр, периметр, высота, площадь и объем Т-клеток составляли  $7,1 \pm 1,2; 21,1 \pm 3,7; 2,2 \pm 0,4$  мкм;  $33,4 \pm 12,5$  мкм<sup>2</sup>;  $39,5 \pm 15,9$  мкм<sup>3</sup> соответственно против нормативных  $7,0 \pm 1,1; 20,4 \pm 3,2; 2,2 \pm 0,4$  мкм;  $30,3 \pm 10,1$  мкм<sup>2</sup>;  $36,5 \pm 13,95$  мкм<sup>3</sup> ( $M \pm \sigma$ ) соответственно. Для В-клеток характерным было уменьшение диаметра, периметра и площади по сравнению с контрольными значениями на 7–10% ( $p < 0,05$ ):  $8,8 \pm 1,6; 26,0 \pm 4,8$  мкм;  $49,3 \pm 18,9$  мкм<sup>2</sup>;  $50,0 \pm 19,2$  мкм<sup>3</sup> соответственно против нормативных  $9,2 \pm 2,3; 27,6 \pm 6,7$  мкм;  $52,6 \pm 24,8$  мкм<sup>2</sup>;  $45,8 \pm 22,9$  мкм<sup>3</sup> ( $M \pm \sigma$ ). Фазовая высота, напротив, увеличивалась на 10% ( $2,0 \pm 0,4$  против  $1,8 \pm 0,5$  мкм,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ТХПН в В-звене иммунитета имеются признаки функциональной недостаточности, соответствующие состоянию приобретенного иммунодефицита.

Выявленные нами закономерности изменения морфофункционального статуса лимфоцитов при



**Рис. 4.** Динамика оптико-геометрических показателей Т-лимфоцитов: D – диаметр, P – периметр, H – высота, A – площадь, V – объем, σ – допустимое отклонение показателей. По оси абсцисс – сутки мониторинга после АТП, по оси ординат – изменение анализируемых параметров в % по отношению к показателям нормы



**Рис. 5.** Динамика оптико-геометрических показателей В-лимфоцитов: D – диаметр, P – периметр, H – высота, A – площадь, V – объем, σ – допустимое отклонение показателей. По оси абсцисс – сутки мониторинга после АТП, по оси ординат – изменение анализируемых параметров в % по отношению к показателям нормы

бескризовом течении послеоперационного периода легли в основу «морфометрического стандарта» для выявления возможных иммунологических нарушений при возникновении эпизодов ОРО.

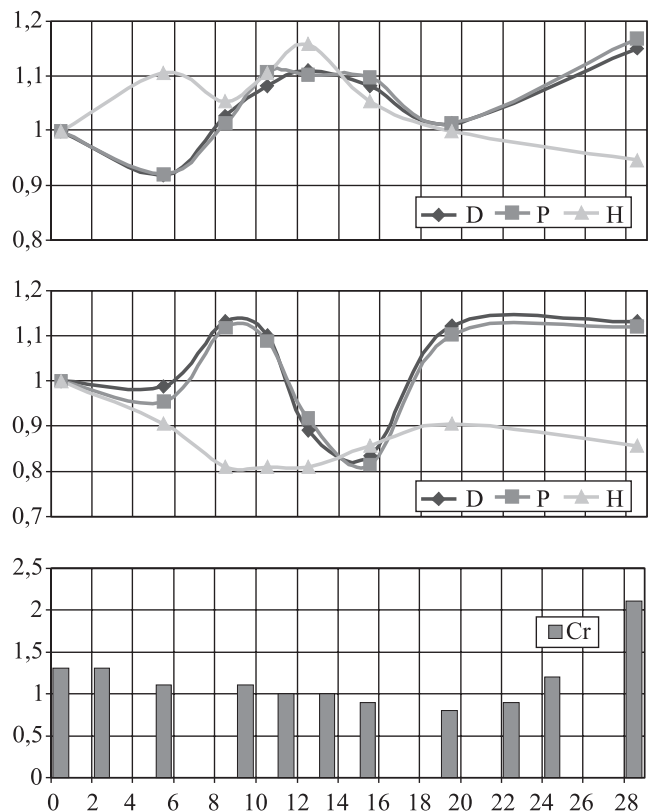
На рис. 4 и 5 представлены стандартные кривые динамики морфометрических параметров Т- и В-лимфоцитов периферической крови реципиентов со стабильной функцией ПАТ в течение раннего послеоперационного периода. Является очевидным, что 3, 5 и 8-е сутки послеоперационного периода можно считать определяющими в плане нормального течения адаптационных реакций при реализации механизмов трансплантационного иммунитета. Наиболее выраженные изменения морфометрических показателей в течение всего срока наблюдения зарегистрированы в популяции Т-лимфоцитов. Основные размерные параметры В-клеток отличались большей стабильностью, за исключением величин фазовой высоты и объема.

Морфометрические параметры объективно отражают процессы перестройки клеточных звеньев иммунной системы реципиентов ПАТ под влиянием различных внешних и внутренних факторов: оперативного вмешательства, антигенного воздействия клеток трансплантата, индукционной иммуносупрессии и др. При этом является очевидным, что изменения величин размерных показателей клеток (диаметр, периметр, высота, площадь и объем) больше диапазона указанных допустимых отклонений могут расцениваться как нарушение иммунореактивности пациента с формированием морфологического субстрата острой реакции отторжения.

В качестве иллюстрации практического использования данных КФМ для диагностики ОРО приводим результаты мониторинга морфофункционального состояния лимфоцитов больного Б. (история

болезни № 2820) под контролем содержания креатинина (рис. 6).

Как видно из представленных данных, до 8-х суток послеоперационного периода наблюдались волнообразные колебания размерных показателей Т- и В-лимфоцитов, сопровождаемые до-



**Рис. 6.** Результаты мониторинга морфофункционального состояния лимфоцитов крови и динамика креатинина в плазме крови больного Б. По оси абсцисс – сутки мониторинга после АТП, по оси ординат – условные единицы; D – диаметр, P – периметр, H – высота, Cr – креатинин

статочного высоким уровнем креатинина. На фоне интенсивной иммуносупрессии к 10-м суткам после аллотрансплантации почки отмечалась нормализация клеточных параметров и уменьшение уровня СгР. Однако, несмотря на дальнейшее снижение креатинина, с 16–18-х суток нами были зарегистрированы изменения морфометрических показателей иммунокомпетентных клеток, превышающие диапазон допустимых отклонений. В то же время первые результаты, свидетельствующие о повышении уровня креатинина в сыворотке крови, были получены только к 24-м суткам наблюдения.

Проведенное ультразвуковое обследование реципиента подтвердило наличие признаков ОРО. В биоптате были обнаружены диффузные инфильтраты лимфоидных клеток, свидетельствующие об остром отторжении аллотрансплантированной почки типа 1b.

Криз купировали внутривенным введением метилпреднизолона по 500 мг/сут в течение 3 дней. Последующие данные компьютерной морфометрии продемонстрировали стабилизацию морфометрических показателей лимфоцитов в результате эффективно проведенной антикризовой терапии.

Данный клинический пример свидетельствует о том, что изменения морфометрических показателей иммунокомпетентных клеток могут опережать динамику повышения креатинина сыворотки крови с последующим выявлением гистологических признаков ОРО и, следовательно, служить ранними неинвазивными критериями развития острой реакции отторжения трансплантированного органа. В процессе работы было установлено, что для острой реакции отторжения клеточного типа наиболее значимыми являются изменения морфометрических показателей Т-лимфоцитов; для ОРО гуморального типа – В-лимфоцитов; для ОРО смешанного типа – и Т-, и В-лимфоцитов. Они заключаются в прогрессирующем и достоверном увеличении диаметра, периметра, площади и уменьшении фазовой высоты клеток, свидетельствующих об активации соответствующего звена иммунитета и внутрипопуляционной перестройке лимфоцитов в процессе реализации реакций трансплантационного иммунитета (патент РФ «Способ диагностики отторжения почечного аллотрансплантата» № 2348932, 2008).

Представленные результаты продемонстрировали возможности метода по выявлению в режиме реального времени изменений фазовых параметров живых лимфоцитов, связанных непосредственно с их активацией. Выбор КФМ в качестве перспективного метода исследований был также продиктован следующими его преимуществами: возможностью изучения живых нативных клеток крови, не подвергавшихся предварительной обработке, окрашиванию или фиксации; оперативному получению

высокоточных и объективных данных на основе компьютерной технологии; использованию универсальных критериев оценки для любых типов клеток, характеризующих как морфологические, так и функциональные их особенности; потребностью малого (не более 5 мл) объема крови для одновременного проведения анализа морфофункционального состояния любых клеточных элементов.

В целом внедрение итогов работы в клиническую практику позволило улучшить результаты трансплантации аллогенной трупной почки: снизить частоту острого отторжения с 32,5 до 23,1% и уменьшить число некупируемых кризов отторжения почечного трансплантата с 12,4 до 3,2%. Экономический эффект составил не менее 800 тыс. руб. на каждый сохраненный трансплантат почки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о важной диагностической и прогностической роли неинвазивного мониторинга морфометрических показателей циркулирующих лимфоцитов периферической крови реципиентов ПАТ. С учетом отсутствия во многих случаях четких клинико-морфологических и временных критериев при диагностике ОРО оптимальным является комплексный подход с применением всех доступных дополнительных инструментальных, функциональных и лабораторных методов исследования, что позволит своевременно и на ранних сроках определить эффективную лечебную тактику. Активное использование современных достижений науки в практическую деятельность отделений трансплантации будет способствовать оптимизации процесса диагностики и лечения реципиентов почечного трансплантата, своевременно выделять группы риска, проводить адекватные профилактические мероприятия и обеспечивать эффективную иммуносупрессию с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ватазин А.В., Шумский В.И., Астахов П.В., Круглов Е.Е.* Комплексное лечение хирургических заболеваний у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. М.: МОНИКИ, 2002. 304 с.
2. *Доровских Н.В.* Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых осложнений пересаженной почки // Вестник транспл. и искусств. органов. 2003. № 4. С. 41–45.
3. *Жеребцов Ф.К., Гринев К.М., Енькина Т.Н.* Состояние гемодинамики почечных трансплантатов от асистолических доноров и доноров со смертью мозга в ближайшем послеоперационном периоде по дан-

- ным доплерографического исследования // Вестник транспл. и искусств. органов. 2001. № 2. С. 31–35.
4. Руководство по трансплантации почки / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Третье издание. Тверь: Триада, 2004. 472 с.
  5. Сандриков В.А., Садовников В.И. Клиническая физиология трансплантированной почки. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 288 с.
  6. Труфакин А.В., Робинсон М.В. Иммуноморфология: вчера, сегодня, завтра // Вестник РАМН. 1997. № 6. С. 37–42.
  7. Тычинский В.П. Когерентная фазовая микроскопия внутриклеточных процессов // Успехи физических наук. 2001. Т. 171, № 6. С. 649–662.
  8. Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: Академкнига, 2005.
  9. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. Трансплантация почки // Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 658–682.
  10. Butani L., Johnson J., Troppmann C. et al. Predictive value of pretransplant inflammatory markers in renal allograft survival and rejection in children // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37, № 2. P. 679–681.
  11. Diaz I., Sanchez P., Alonso C., Valdes F. Immunological profile of patients awaiting a renal transplant // *Clin. Transplant.* 2004. Vol. 18, № 5. P. 529–535.
  12. Divate S.A. Acute renal allograft rejection: progress in understanding cellular and molecular mechanisms // *Transplantation.* 2000. Vol. 46, № 4. P. 293–296.
  13. Kang N., Guan D., Xing N. et al. Expression of CD158b on peripheral blood lymphocytic cell after kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37, № 2. P. 782–784.
  14. Kishimoto K., Sandner S., Imitola J. et al. Th1 cytokines, programmed cell death, and alloreactive T cell clone size in transplant tolerance // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109, № 11. P. 1471–1479.
  15. Posselt A.M., Vincenti F., Bedolli M. et al. CD69 expression on peripheral CD8 T cells correlates with acute rejection in renal transplant recipients // *Transplantation.* 2003. Vol. 76, № 1. P. 190–195.
  16. Reinsmoen N., Cornett K.J., Matas A., Savik K. Determining level of immunological risk for early graft dysfunction using pretransplant immune response indicators // Abstracts of the World Transplant Congress, July 22–27, 2006, Boston. 696 p.
  17. Sarwal M., Chua M.S., Kambham N. et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349, № 2. P. 125–138.
  18. Sarwal M., Jani A., Chang S. et al. Granulysin expression is a marker for acute rejection and steroid resistance in human renal transplantation // *Hum. Immunol.* 2001. Vol. 62, № 1. P. 21–31.
  19. Tinckam K.J., Wood I.G., Ji F., Milford E.L. ATG induction is associated with an increase in anti-HLA antibodies after kidney transplantation // *Hum. Immunol.* 2004. Vol. 65, № 11. P. 1281–1287.

## Комментарий редколлегии

Авторы обнаружили новые признаки активации лимфоцитов – изменение их размеров и формы, выявляемое при компьютерной фазово-интерференционной микроскопии. Тем не менее общее мнение редколлегии заключается в том, что самостоятельного значения морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения не имеет. Активация лимфоцитов происходит как при реакции отторжения, так и при формировании иммунного ответа на инфекцию. Патофизиологическая сущность иммунного ответа и в том и в другом случае одинакова, именно поэтому попытки построить алгоритм диагностики отторжения на основании изучения динамики концентраций цитокинов и многих других молекул не привели к успеху. На сегодняшний день только пункционная биопсия позволяет установить, что мишенью активированных иммунных механизмов является именно трансплантат.

Роль нового метода диагностики активизации лимфоцитов в наблюдении за течением реакции отторжения и оценки эффективности лечебных мероприятий также сомнительна – если признаки уменьшения активации лимфоцитов и могут свидетельствовать об успешном подавлении отторжения, то их отсутствие либо повторная

активация лимфоцитов могут быть как признаком неэффективного лечения отторжения или его рецидива, так и признаком генерализации инфекционного процесса, который является нередким спутником иммуносупрессии. Поскольку лечебная тактика при инфекции и отторжении диаметрально противоположна, а морфометрия лимфоцитов не позволяет отличить эти процессы, новый диагностический метод не может заменить в клинике общепринятые методы диагностики, в первую очередь пункционную биопсию.

В то же время компьютерная морфометрия лимфоцитов дополняет наши знания о процессе активации лимфоцитов, знакомство с этим методом может повлиять на нашу философию и наше понимание сложных иммунологических механизмов. Поэтому, несмотря на ряд спорных утверждений, содержащихся в статье, редколлегия решила опубликовать статью, сопроводив ее редакционным комментарием.

*Профессор М.М. Каабак,  
руководитель отдела трансплантации органов  
РНЦХ им академика Б.В.Петровского РАМН*



## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Волынчик Е.П.<sup>1</sup>, Каабак М.М.<sup>1</sup>, Стенина И.И.<sup>3</sup>, Балакирев Э.М.<sup>2</sup>, Горяинов В.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН»

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

<sup>3</sup> Институт проблемы передачи информации им. А.А. Харкевича РАН

Анализ качества жизни реципиентов почечных трансплантатов предполагает комплексную оценку физического, психологического и социального статуса. Он также включает ряд лабораторно-клинических показателей. Однако мы полагаем, что достоверность исследования могла бы существенно возрасти, если бы оно носило многоцентровой характер. Целью настоящей публикации является организация такого многоцентрового исследования. Очевидно, что изучение качества жизни реципиентов с функционирующей трансплантированной почкой представляет несомненный научный интерес и требует в дальнейшем расширения исследований, что способствовало бы лучшей интерпретации результатов, характерных для отдаленного периода после трансплантации почки.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, качество жизни

## QUALITY OF LIFE EVALUATION IN RECIPIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

*Volynchik E.P.<sup>1</sup>, Kaabak M.M.<sup>1</sup>, Stenina I.I.<sup>3</sup>, Balakirev E.M.<sup>2</sup>, Goryainov V.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery

<sup>2</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for emergency

<sup>3</sup> A.A. Charkevich Institute of information translation problem, Russian academy of Science

Quality of life analysis of kidney graft recipients includes complex assessment of physical, psychological and social status and also certain laboratory and clinical studies. However we suppose that significance of the study might increase considerably if it would be multicenter. The objective of the present publication is to organize such a multicenter study. Obviously, quality of life of recipients with functioning transplanted kidney is undoubtedly of scientific interest and needs further extended studies that might contribute to better interpretation of long-term results after kidney transplantation.

*Key words:* kidney transplantation, quality of life

Эффективность аллотрансплантации почки (АТП) как радикального метода лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) определяется отдаленными результатами этой операции. Современный прогресс трансплантологии, в особенности способы ведения послеоперационных больных, положительно влияет как на течение, так и на исход операции после пересадки почки. Проблема отдаленных результатов трансплантации почки и факторов риска позднего прекращения функции донорского органа находится в цен-

тре внимания всех трансплантологов и нефрологов. По данным международного регистра, результаты трансплантации почки от родственного донора лучше, чем от трупного. Так, Y. Dunn с соавторами [19] сообщают, что при пересадке почки от родственного донора через 6 лет после операции функционируют 77% трансплантатов, тогда как при использовании трупного донорского органа – лишь 59%. Близкие данные приводят также Y. Secka с соавторами [17]. Общеизвестно, что основной причиной гибели трансплантированной почки в отдаленные сроки

*Статья поступила в редакцию 14.04.09 г.*

**Контакты:** Каабак Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отдела пересадки органов Российского национального центра хирургии РАМН. Тел. (499) 248-13-44, e-mail: kaabak@hotmail.com

после операции является хроническое отторжение (ХОТ), основным проявлением которого является постепенно прогрессирующее снижение почечных функций с исходом в хроническую почечную недостаточность, если при этом исключаются другие возможные причины ренальной дисфункции [3, 9, 11, 12, 21, 23, 25, 26]. Морфологически оно характеризуется фиброзно-пролиферативным эндартериитом в сочетании с тубуло-интерстициальным фиброзом и гломерулосклерозом [27–29]. Эта патология может развиваться спустя несколько месяцев после трансплантации, а через 5 лет после операции она наблюдается у 35–70% реципиентов [2, 5, 8, 13, 14, 20, 25].

В последние годы при оценке эффективности лечения различных заболеваний широко используется такой критерий, как качество жизни. В нашей стране этот подход еще не получил должного распространения. В отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные изучению этого вопроса у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью и получающих заместительную терапию [1, 4, 6, 10, 13].

Анализ качества жизни предполагает комплексную оценку физического, психологического и социального статуса человека. При изучении качества жизни учитывается непосредственное влияние болезни и лечебного процесса на состояние пациента. При этом выделяют объективные и субъективные критерии качества жизни, анализ которых предполагает участие не только врача, но и самого больного, что дает возможность создать наиболее полное представление об общем состоянии пациента. Особую актуальность эта проблема имеет для больных после трансплантации почки в связи с их затрудненной психосоциальной адаптацией к новым условиям жизни, которая обусловлена существующим риском отторжения трансплантата, а также вероятностью развития осложнений иммуносупрессивной терапии. В настоящее время для оценки качества жизни разработано большое количество методик, основанных на анализе специальных опросников, оценивающих состояние психического и физического здоровья пациентов, стиль их жизни, степень медицинской и социальной реабилитации [7, 15, 16, 18, 22, 24].

Изучение качества жизни реципиентов с функционирующей трансплантированной почкой, особенно в сравнении с качеством жизни пациентов, находящихся на гемодиализе, представляет научный и практический интерес.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе для анализа ряда показателей качества жизни пациентов, перенесших пересад-

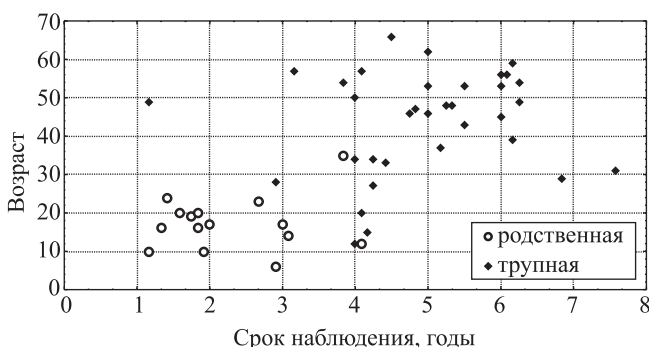
ку почки, была использована модифицированная анкета для анализа качества жизни 8F36. Анкета включала 36 вопросов, которые формируют 8 шкал, характеризующих физическое состояние пациента (степень ограничения физических нагрузок), возможность выполнять определенные общественные функции (влияние физического состояния на работоспособность и другие виды деятельности), интенсивность боли и влияние болевого синдрома на способность выполнять разные виды работ, общее состояние здоровья; социальную адаптацию (способность к общению с окружающими, эмоциональное состояние и его влияние на работоспособность). Анкета включала также ряд лабораторно-клинических показателей (возраст, срок наблюдения после пересадки почки, клиренс креатинина в плазме крови, артериальное давление, количество и частота приема лекарственных препаратов).

В исследование включены данные о 48 пациентах со сроками наблюдения от 14 до 91 месяца, в среднем  $49,8 \pm 2,9$  месяца. Среди них мужчин – 23, женщин – 25. Возраст пациентов – от 10 до 66 лет, средний возраст –  $36,3 \pm 2,4$  года. У 14 больных выполнена родственная пересадка, у 34 – трупная. Концентрация креатинина в плазме крови у всех 48 пациентов была менее 2 мг%, т. е. функция трансплантированной почки нормальная. Среднее значение креатинина равно  $1,2 \pm 0,05$  мг%. Артериальное давление у пациентов в данной выборке было в основном в пределах нормальных величин. Среднее значение систолического АД  $121,8 \pm 2,1$ , диастолического –  $76,6 \pm 1,5$  мм рт. ст.

Статистические методы анализа включали сравнение средних значений по 1-критерию Пирсона для числовых показателей и вычисление коэффициентов ранговой корреляции Кендалла для ранговых показателей из анкеты. Выбранный уровень статистической значимости был равен 0,05.

Группы пациентов с трупными и родственными пересадками почки существенно различались по возрасту и срокам наблюдения после операции (рис.). Средний возраст пациентов в группе родственных пересадок (14 больных) составлял  $18,1 \pm 1,8$  года, средний срок наблюдения после операции –  $27,0 \pm 2,3$  месяца. В группе трупных пересадок (34 пациента) средний возраст составлял  $43,8 \pm 2,3$  года, средний срок наблюдения после операции –  $59,1 \pm 2,6$  месяца. Отличия по возрасту и сроку наблюдения статистически значимы ( $p < 0,00001$ ).

Для того чтобы установить, меняется ли качество жизни пациентов, оцениваемое по ответам на вопросы анкеты, в зависимости от срока наблюдения после операции, необходимо, чтобы исследуемая группа была достаточно однородной по возрасту. Поэтому группы пациентов с разными источниками



**Рис.** Распределение значений возраста пациентов и срока наблюдения после операции при разных типах пересадки почки

донорского органа и не совпадающих по распределениюм возраста больных были проанализированы отдельно, и кроме того, из группы реципиентов почек от трупных доноров были исключены 3 пациента моложе 20 лет.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В группе реципиентов почек от живых родственных доноров все 15 больных были моложе 25 лет. 9 человек наблюдались не более 2 лет (14–24 мес.) после операции, 6 человек наблюдались 3–4 года (32–49 мес.) после операции. Достоверной связи срока наблюдения с какими-либо показателями из анкеты не выявлено.

Группа реципиентов почек от трупных доноров в окончательном варианте включала 31 наблюдение с примерно равным распределением по возрасту при разных сроках наблюдения после операции. Связь ответов на вопросы анкеты со сроками наблюдения оценивалась с помощью вычисления коэффициентов ранговой корреляции с показателем сро-

ка, имеющим два значения – выше 60 мес. и ниже или равным этому значению. В таблице приведены выявленные связи ответов на вопросы анкеты со сроками наблюдения после операции. При этом возможное влияние возраста пациента на ответы не является значимым – ни один из приведенных вопросов анкеты не имел достоверной связи с возрастом.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ качества жизни реципиентов почечных трансплантатов предполагает комплексную оценку физического, психологического и социального статуса. Он также включает ряд лабораторно-клинических показателей. Однако мы полагаем, что достоверность исследования могла бы существенно возрасти, если бы оно носило многоцентровой характер. Целью настоящей публикации является организация такого многоцентрового исследования. Очевидно, что изучение качества жизни реципиентов с функционирующей трансплантированной почкой представляет несомненный научный интерес и требует в дальнейшем расширения исследований, что способствовало бы лучшей интерпретации результатов, характерных для отдаленного периода после трансплантации почки.

**ВЫВОДЫ**

Проведенное исследование подтверждает, что с увеличением срока после операции при сохранной функции трансплантированной почки качество жизни больных, представленное их субъективными оценками физического и эмоционального состояния, улучшается.

Таблица

**Выявленные связи ответов на вопросы анкеты со сроками наблюдения после операции**

Вопрос анкеты	Число наблюдений	Коэффициент корреляции (Kendall Tau)	Уровень значимости (p)	Связь со сроками после операции
Состояние здоровья ограничивает в выполнении физических нагрузок (поднять или нести сумку с продуктами – 3в)	31	0,30	0,02	Чаще при меньших сроках
Пришлось сократить время на работу или другие дела (4а)	28	0,50	0,0002	Чаще при меньших сроках
Выполнил менее, чем хотел (4б)	31	0,6	0,001	Чаще при меньших сроках
Ощущение полноты сил и энергии (9д)	30	–0,28	0,03	Реже при меньших сроках
Ощущение себя измученным (9ж)	31	–0,28	0,03	Реже при меньших сроках
Физическое или эмоциональное состояние мешало активному общению (10)	31	0,44	0,0004	Чаще при меньших сроках
Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых (11б)	30	–0,26	0,04	Чаще при меньших сроках

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балакирев Э.М., Ким И.Г., Томилина Н.А. Качество жизни как критерий эффективности заместительной терапии в трансплантологии на примере пересадки почки // Вестник транспл. и искусств. органов. 2001. № 1. С. 3–5.
2. Балакирев Э.М., Цветков Д.В., Беляев А.Ю., Мойсюк Я.Г. Влияние ранних кризов отторжения и начальной функции почечного аллотрансплантата на 5-летнюю выживаемость трансплантатов и реципиентов // Вестник транспл. и искусств. органов. 2003. № 2. С. 22–25.
3. Бизбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в 1998–2000 гг. (отчет по данным регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 3. С. 204–276.
4. Земченков А.Ю., Гаврик С.В., Райхельсон К.Л., Эдельштейн В.А. Качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью, корригируемой заместительной терапией // Нефрология и диализ. 1999. Т. 1. № 2–3. С. 118–127.
5. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1999.
6. Каабак М.М., Сандриков В.А., Рагимов А.А. и др. Анализ выживания почечного аллотрансплантата по данным регистра Российского диализного общества и возможные пути улучшения отдаленных результатов // Вестник транспл. и искусств. органов. 2006. № 4. С. 31–36.
7. Кабаков А.Б., Петрова И.Н., Яковенко И.А. Реабилитационные аспекты активных методов лечения больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология Т. 1. № 2. С. 85–91.
8. Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А., Ким И.Г., Стенина И.И., Ильинский И.М. Опыт трансплантологии почки в свете отдаленных результатов и факторы риска хронической нефропатии отторжения // Вестник транспл. и искусств. органов. 1999. № 1. С. 43–47.
9. Томилина Н.А. Нефропатия отторжения, антикоагулянтная-антиагрегантная терапия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1988.
10. Томилина Н.А., Ким И.Г., Столяревич Е.С. и др. Отдаленные результаты трансплантации почки: динамика за последние 20 лет // IV Всероссийский съезд трансплантологов памяти В.И. Шумакова. 2008. С. 163–165.
11. Шумаков В.И., Левинский Э.Р., Порядин Н.Ф. Синдром отторжения при трансплантации почки. М., 1982. С. 106–107; 190–191.
12. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. Трансплантация почки // Трансплантология: Рук. для врачей / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995. С. 194–196.
13. Шумаков В.И. Отдаленные результаты трансплантации почки // Трансплантология: Рук. для врачей / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 2006. С. 358–365.
14. Almond P.S., Matas A., Gillingham K. et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients // Transplantation. 1993. Vol. 55 (4). P. 752–757.
15. Beusterien K.M., Nissenson A.R., Port F.K. et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 1996. Vol. 7 (5). P. 763–773.
16. Cantril H. The patterns of human Concerns. New Brunswick // Rutgers University Press. 1965.
17. Cecka J.M., Terrasaki P.I. The UNOS Scientific Renal Transplantant Registry // Cecka J.M., Terrasaki P.I. Clinical Transplants 1994. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995. P. 1–18.
18. Chowance G., Binyc Y. End stage renal disease and the marital dyad: and empirical investigation // Soc. Sci. Med. 1989. Vol. 28. P. 971.
19. Dunn J., Golden D., Charles T., van Buren C.T. et al. Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era // Transplantation. 1990. Vol. 49. P. 349–353.
20. Fjellstrom B., Bachman U. et al. Transplantation atherosclerosis: Definition and pathogenesis // Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Late Graft Loss. Dordrecht-Boston: Kluwer Academic Publishers, 1997. P. 38–48.
21. Hostetter T.H. Chronic transplant rejection // Kidney Int., 1994. Vol. 46. P. 266–279.
22. Julius M., Hawthorne V., Carpentier-Altling P. et al. Independence in activities of daily living for end-stage renal disease patients: biomedical and demographic correlates // Am. J. Kidney. Dis. 1989. Vol. 13. P. 61.
23. Kasiske B.L. Clinical Correlates of Chronic Renal Allograft Rejection // Kidney Int., 1997. Vol. 52 (Suppl 63): S. 71–74.
24. Koch V., Muthny F. Quality of life in patients with end-stage renal disease in relation to the method of treatment // Psychother Psychosom. 1990. Vol. 54. P. 161.
25. Paul L.C., Muralidharan J. Immunological mechanisms of chronic rejection // Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Late Graft Loss. Dordrecht-Boston: Kluwer Academic Publishers. 1997. P. 51–61.
26. Pirsch J.D., Ploeg R.J., Gange S. et al. Determinations of graft survival after renal transplantation // Transplantation. 1996. Vol. 11. P. 1581–1586.
27. Seron D., Morego F., Bower J. et al. Evaluation of biopsy changes in early diagnosis of chronic transplant // Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Late Graft Loss. Dordrecht-Boston: Kluwer Academic Publishers. 1997. P. 25–30.
28. Gibley K. Histopathology of chronic rejection // Touraine J.L., Traeger J., Betuel H. et al. Late Graft Loss. Dordrecht-Boston: Kluwer Academic Publishers. 1997. P. 13–23.
29. Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histological diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology // Kidney Int. 1993. (44). P. 411–422.



## АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ РАССЛАИВАЮЩИХ АНЕВРИЗМ АОРТЫ В СОЧЕТАНИИ С АОРТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Семеновский М.Л., Акопов Г.А.

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

Пациенты с расслаивающей аневризмой аорты с сопутствующей аортальной недостаточностью составляют группу тяжелых больных с выраженной сердечной недостаточностью и, как правило, заинтересованностью других органов и систем. В связи с этим оправданным является стремление снизить риск операции благодаря использованию более щадящих методик, в частности супракоронарного протезирования восходящей аорты с реконструкцией ее корня. Такого типа операции в ФНЦТиО выполняются с 1996 года. За период с 1996-го по 2009 год 27 пациентам с расслаивающей аневризмой аорты и недостаточностью аортального клапана, средний возраст которых составил  $54,5 \pm 2,1$  года, было выполнено супракоронарное протезирование аорты. Основным этиологическим фактором был атеросклероз – 89%. 17 (63%) пациентов имели I тип, 6 (22,2%) – IIA тип и 4 (14,8%) – II тип расслоения. Помимо супракоронарного протезирования аорты в 4 случаях потребовалось полное протезирование дуги аорты, в 13 – частичное. Общая госпитальная летальность составила 11%.

*Ключевые слова: расслаивающая аневризма аорты, аортальная недостаточность, супракоронарное протезирование аорты*

## ALTERNATIVE METHOD OF SURGICAL CORRECTION OF DISSECTING AORTIC ANEURYSMS WITH AORTIC INSUFFICIENCY

Semenovsky M.L., Akopov G.A.

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

Patients with dissecting aortic aneurysm and associated acute aortic insufficiency form a group of seriously ill patients with significant cardiac failure, generally involving other organs and systems. It justifies an attempt to reduce a surgical risk, by using more sparing procedures, including supracoronary replacement of the ascending aorta with its root reconstruction.

The latter has been performed in 27 patients (mean  $54,5 \pm 2,1$  years) with dissecting aortic aneurysm and aortic valvular insufficiency in 1996 to 2009. The major etiological factor was atherosclerosis (88%). Seventeen (63%), 6 (22,2%) and 4 (16%) had types I, IIA and II dissection, respectively. Overall hospital mortality was 11%. In late period, progressive aneurysm dissection needed reinterventions in 2 cases. The competence of the reconstructed aortic valve was satisfactory both just after surgery and throughout the follow-up. Indications for this option of chronic correction, surgical techniques, and immediate and long-term results are outlined.

*Key words: dissecting aortic aneurysm, aortic insufficiency, supracoronary replacement of the ascending aorta*

Несмотря на явный прогресс хирургического лечения расслаивающих аневризм аорты (РАА), достигнутый в мире за последние десятилетия, ле-

тальность при этом виде патологии остается высокой и достигает, по данным Международного регистра, 30% [1].

*Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.*

**Контакты:** Акопов Григорий Александрович, к. м. н., ст. научн. сотр. отделения реконструктивной хирургии приобретенных заболеваний сердца. Тел. 8-926-277-1049, e-mail: akopov@mail.ru

В настоящее время существует большой спектр операций – от отдельной замены аортального клапана (АК) и восходящей аорты (ВА), до наиболее широко используемых и универсальных способов комплексного замещения корня аорты клапаносодержащим кондуитом в различных модификациях, а также применения различных оригинальных клапансохраняющих методик, позволяющих избежать специфических, протезозависимых осложнений [2–6, 13, 14]. Одной из главных задач в хирургии РАА с остро возникшей недостаточностью АК, когда, как правило, речь идет о категории крайне тяжелых больных, является стремление снизить травматичность, и соответственно, риск оперативного вмешательства. Для решения этой проблемы в последнее время все чаще стали прибегать к методике супракоронарного протезирования (СКП) ВА – операции, с которой, по сути, берет начало хирургия расслаивающих аневризм [13]. В настоящем сообщении представлен опыт выполнения этих операций у определенной категории тяжелых больных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении реконструктивной хирургии приобретенных заболеваний сердца ФНЦТиЮ всего было выполнено около 350 различных оперативных вмешательств на восходящем отделе и дуге аорты. В 27 наблюдениях (13 мужчин и 14 женщин) выполнено супракоронарное протезирование аорты. Возраст больных составил от 29 до 69 лет (средний возраст –  $54,5 \pm 2,1$  года). Отличительные особенности этой немногочисленной, избирательной группы пациентов заключались в следующем:

- 1) всю группу объединяло наличие расслаивающей аневризмы аорты;
- 2) у всех пациентов наблюдалась остро возникшая выраженная недостаточность АК, обусловленная расслоением корня аорты и пролабированием комиссур;
- 3) во всех случаях сохранены створки и отсутствие или незначительное расширение фиброзного кольца АК;
- 4) причиной развития расслоения аорты у подавляющего большинства больных этой избирательной группы был атеросклероз, выявленный у 24 больных (89% случаев); в остальных наблюдениях причинами расслоения аорты были амилоидоз, медионекроз беременных и неклассифицируемый дефект развития;
- 5) исходная тяжесть состояния (гемоперикард и гемоторакс у 10 пациентов), связанная не только с основным заболеванием, но и с сопутствующей патологией (заболевания почек у 7 пациентов); в одном случае расслоение аорты I типа возникло у больного, находившегося на программном

гемодиализе, в другом – перед основным этапом операции потребовалось удаление первично-сморщенной почки в связи с неконтролируемой гипертензией.

Для определения типа расслоения применялась классификация De Bakey. С учетом хирургического подхода к категории больных с расслаивающей аневризмой ВА, у которых расслоение распространяется на дугу аорты, второй тип по De Bakey был разделен на II и IIA тип, принятый в НИЦССХ РАМН им. А.Н. Бакулева. Расслоение I типа встречалось в 17 (63%), IIA типа – в 6 (22,2%) наблюдениях, и только в 4 (14,8%) наблюдениях встречалось расслоение аорты II типа по классификации De Bakey. В клиническом течении расслаивающих аневризм выделяли три стадии (согласно классификации Wheat). Во всех случаях имело место острое (16) или подострое (11) расслоение аорты. По тяжести исходного состояния 12 (44,4%) пациентов отнесены к III функциональному классу (ФК) по NYHA, 15 (55,6%) – к IV. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

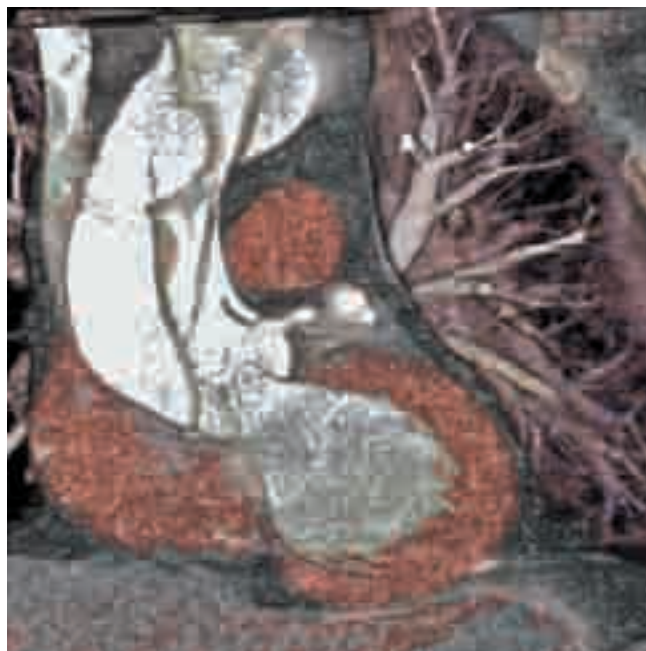
### Клиническая характеристика больных

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Всего больных	27	
мужчины	13	48
женщины	14	52
Средний возраст, годы	$54,5 \pm 2,1$	
<i>Этиология</i>		
Атеросклероз	24	88,8
Амилоидоз	1	3,7
Медионекроз беременных	1	3,7
НКДР	1	3,7
<i>Тип расслоения, De Bakey</i>		
I	17	63
IIA	6	22,2
II	4	14,8
<i>Стадия расслоения, Wheat</i>		
Острая	16	59,3
Подострая	11	40,7
<i>Недостаточность кровообращения</i>		
IIA	20	74
II B	7	26
<i>Функциональный класс (NYHA)</i>		
III	12	44,4
IV	15	55,6

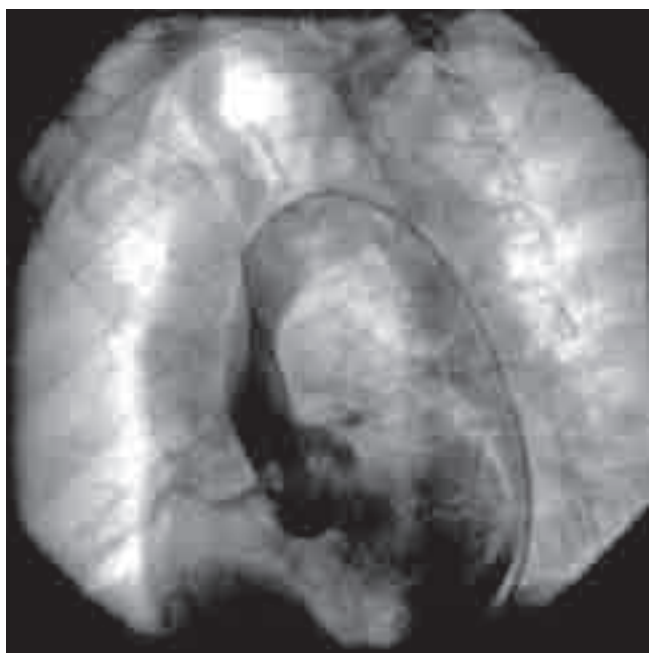
Обследование всех пациентов, поступивших в институт, включало: ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, трансторакальную и/или транспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ) и компьютерную или магнитно-резонансную томографию (рис. 1, 2). Следует отметить, что у больных с острым расслоением аорты транспищеводная ЭхоКГ выполнялась непосредственно в операционной после введения



**Рис. 1.** МРТ больного с острым расслоением аорты I типа



**Рис. 2.** КТ больного с острым расслоением аорты I типа



**Рис. 3.** Аортограмма больной с подострым расслоением аорты I типа

больного в наркоз и полной релаксации в связи с высоким риском разрыва аневризмы. Некоторым пациентам строго по показаниям выполняли коронаро- и аортографию за исключением случаев острого расслоения (рис. 3).

В 6 (22%) случаях потребовалось выполнение экстренного хирургического вмешательства после проведенного, минимально необходимого для установления диагноза обследования в связи с прогрессивно ухудшающимся состоянием и нестабильностью гемодинамики.

Все операции были выполнены через срединную стернотомию. Подключение аппарата искусственного кровообращения (ИК) в большинстве случаев осуществляли по схеме «левая общая бедренная артерия – полые вены», так как левая общая бедренная артерия в нашей серии наблюдений была вовлечена в процесс расслоения в меньшем проценте случаев, чем правая. В одном случае для возврата артериальной крови была произведена канюляция брахиоцефального ствола.

Защита миокарда осуществлялась с помощью введения кардиopleгического раствора непосредственно в устья коронарных артерий или в коронарный синус. Среди используемых для кардиopleгии растворов предпочтение отдавалось раствору «Кустодиол» (n = 20), также применялся кристаллоидный гиперкалиемический раствор на основе крови (n = 6), состав которого был разработан в НИИТиО, и раствор «Консол» (n = 1).

После пережатия дистальной части ВА Т-образным разрезом, на 2–2,5 см выше устья ПКА, вскрывали аневризматически расширенную аорту. Створки АК оценивали на предмет кальциноза или деформации, наличие которых считали противопоказанием к клапансохраняющей операции. В нашей серии наблюдений фиброзное кольцо АК, как правило, не было расширено, а створки не имели грубых морфологических изменений, и тем не менее у всех пациентов до операции имела место остро возникшая регургитация в левый желудочек II–III степени. Недостаточность АК была обусловлена расслоением области комиссур и смещением одной или нескольких створок ниже уровня их смыкания в результате давления со стороны ложного просвета



та либо интерпозицией отслоенной интимы между створками (рис. 4).

Аорта полностью пересекалась на 1–2 см выше устьев коронарных артерий. Целостность аортальной стенки восстанавливали по методике «слоеного пирога» с использованием тefлоновых полосок и непрерывного двухрядного шва. При этом благодаря фиксации комиссур АК восстанавливали его «нормальную» анатомию и устраняли аортальную недостаточность (рис. 5 а). После восстановления аортальной стенки формировали проксимальный анастомоз с синтетическим сосудистым протезом диаметром примерно на 10% меньше диаметра кольца АК. С помощью этого маневра достигается редукция уровня синотубулярного соединения, что в большей степени приближает корень аорты к «физиологичному». Размеры используемых протезов варьировали в пределах 24–28 мм. При этом стремились избегать асимметрии анастомоза, которая может привести к нарушению коаптации створок и стать причиной регургитации на АК. После завершения проксимального анастомоза оценивали компетентность АК при помощи гидравлической пробы.

Для ревизии дуги аорты кратковременно без глубокой гипотермии останавливали кровообращение. Если при ревизии в дуге аорты не обнаруживали фенестрации, операцию заканчивали пластикой расслоенной аортальной стенки, аналогичной описанной выше, и формированием дистального анастомоза сосудистого протеза с аортой (рис. 5 б).



**Рис. 5.** Интраоперационный вид: а – выполнена пластика дистального и проксимального анастомозов, б – окончательный вид реконструкции



**Рис. 4.** Расслоение комиссур аортального клапана: а – интраоперационный вид, б – схема возникновения аортальной недостаточности при отслойке комиссур

В трех случаях формирование дистального анастомоза выполнялось в условиях гипотермической (14–16 °С) остановки кровообращения с использованием ретроградной перфузии головного мозга (РПГМ) в связи с близким расположением фенестрации к брахиоцефальным сосудам. В 13 случаях помимо СКП ВА потребовалось частичное протезирование дуги аорты в условиях глубокой гипотермии и РПГМ в связи с расположенной по ее малой кривизне фенестрацией. В аналогичных условиях двум пациентам выполнили протезирование дуги аорты с реимплантацией брахиоцефальных сосудов в протез на площадке. В 2 наблюдениях протезирование дуги аорты и ее ветвей многобраншевым протезом выполнили в условиях гипотермической (21–22 °С) остановки кровообращения с использованием антеградной перфузии головного мозга. Характер выполненных вмешательств представлен в табл. 2. Продолжительность ИК в среднем составила  $168 \pm 10$  мин (от 78 до 335 мин), время пережатия аорты –  $107 \pm 8$  мин (от 40 до 166 мин), время циркуляторного ареста –  $48 \pm 6$  мин (от 24 до 76 мин).

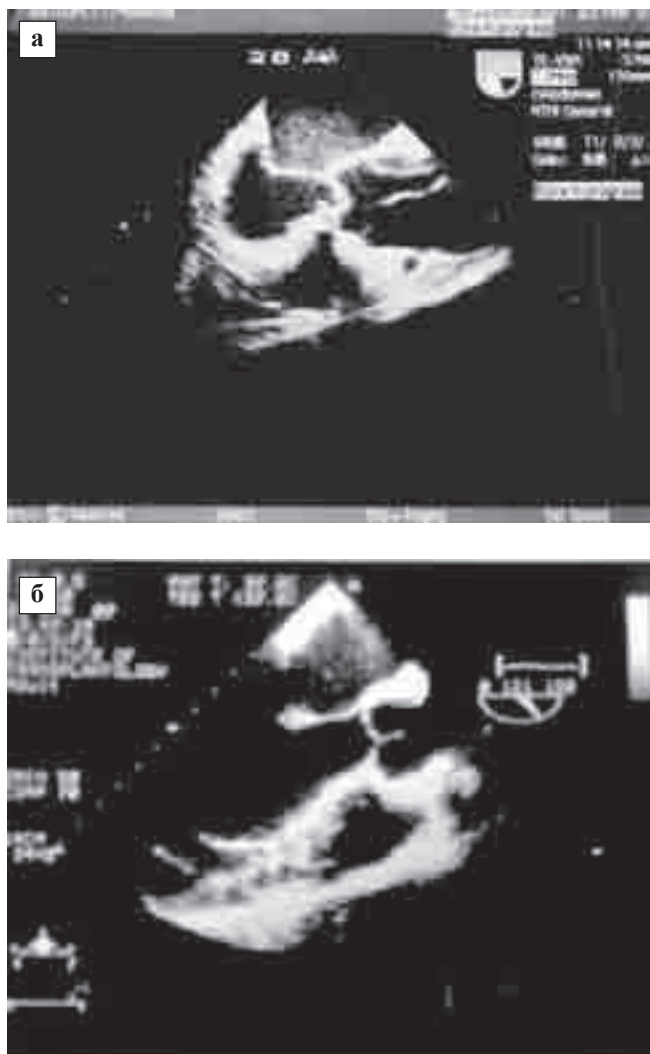


Таблица 2

**Виды выполненных вмешательств**

Вид операции	Без остановки ИК	С остановкой ИК	
		РПГМ	АПГМ
Изолированное СКП ВА	7	–	–
СКП ВА с открытой пластикой ДА	–	3	–
СКП ВА с частичным замещением дуги	–	13	–
СКП ВА с полным замещением дуги	–	2	2

После восстановления сердечной деятельности компетентность АК в обязательном порядке контролировалась при помощи транспищеводной ЭхоКГ (рис. 6).



**Рис. 6.** Транспищеводная эхокардиография: а – исходная, б – вид после реконструкции

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

В госпитальном периоде умерли 3 пациента (11%), оперированные по экстренным показаниям на фоне острого расслоения аорты I типа. В одном наблюдении после изолированного СКП ВА от полиорганной недостаточности и в двух других – после СКП аорты с частичным и полным протезированием дуги аорты от неконтролируемого кровотечения (1) и острой сердечно-сосудистой недостаточности (1). Осложнений со стороны центральной нервной системы, обусловленных эмболиями или интраоперационной гипоксией головного мозга, в нашей серии выживших больных, которым выполнялись те или иные вмешательства на дуге аорты в условиях остановки кровообращения и ретроградной либо антеградной перфузии головного мозга, не наблюдалось. Перед выпиской у 23 пациентов не было выявлено аортальной недостаточности, лишь у одного определялась гемодинамически незначимая регургитация на АК 1–2-й степени.

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

В отдаленные сроки (до 12 лет) обследовано 22 выписанных пациента.

Среди наблюдаемых больных в отдаленном периоде умерли трое. Острая сердечно-сосудистая недостаточность стала причиной смерти одного больного, после выполненного репротезирования ВА по методике Bentall – De Bono по поводу разрыва синуса Вальсальвы ниже уровня проксимального анастомоза. Полиорганная недостаточность, развившаяся после реоперации, явилась причиной смерти второй больной, которой выполнено протезирование дуги аорты по поводу разрыва интимы в дуге аорты. Через 4 года после операции умер один пациент от причин, не связанных с операцией.

Остальные пациенты находятся в I–II ФК. Практически у всех сохраняется хорошая функция АК – полное смыкание створок и отсутствие регургитации. Кроме того, немаловажно и то обстоятельство, что не было зафиксировано случаев расширения корня аорты на уровне фиброзного кольца АК и синусов Вальсальвы в отдаленные сроки наблюдения по сравнению с исходными размерами. Недостаточность АК 1–2-й степени, которая была выявлена еще на госпитальном этапе, при удовлетворительном самочувствии пациента, не прогрессирует уже в течение 8 лет наблюдения.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Необходимость хирургической коррекции аневризмы аорты, а тем более расслаивающих аневризм, в настоящее время общепризнана и не подвергается

сомнению. Основная цель жизнеспасающей операции заключается в предотвращении разрыва ВА и устранении недостаточности АК с помощью одного из наиболее приемлемых для конкретной ситуации хирургических методов. Дискуссии вокруг выбора метода коррекции расслоения аорты в сочетании с АН, продолжаются и в настоящее время. Во многом этот факт и объясняет поиск альтернативных методических подходов к коррекции этой патологии, отличающейся своим многообразием в зависимости от этиологии патогенеза и морфологии.

Так сложилось исторически, что в числе первых операций, выполненных при РАА в сочетании с АН была операция супракоронарного протезирования, предложенная в 1960 г. N. Bahnson и F. Spencer и заключающаяся в подтягивании комиссур АК и протезировании ВА синтетическим протезом [13].

Отсутствие на тот момент времени дифференцированного подхода с учетом этиопатогенеза при применении этого вида хирургического лечения расслоения аорты привело к неудовлетворенности результатами этой операции. Основные неудачи были связаны с тем, что у больных с дегенеративными заболеваниями соединительной ткани, такими как СМ, возникает прогрессирующая дилатация корня аорты ниже уровня проксимального анастомоза, в связи с чем и возникает АН. Высокая частота реопераций с целью протезирования АК в группе больных с дегенеративными заболеваниями соединительной ткани диктовала необходимость поиска более радикальных вмешательств.

В 1962 г. M. Wheat предложил операцию, заключающуюся в отдельном протезировании ВА и АК [14]. Сначала выполнялось протезирование АК, затем формировался проксимальный анастомоз с синтетическим протезом после предварительного выкраивания корня аорты – так, чтобы над манжетой клапана оставались на двух площадках устья коронарных артерий. Анастомоз формировали с захватом манжеты протеза для укрепления линии шва. Шов не захватывал манжету только в местах, где он обходил устья коронарных артерий.

В 1968 г. лондонские хирурги H. Bentall и A. De Bono в сообщении из двух страниц описали одного пациента, которому было выполнено замещение ВА и АК трубчатым синтетическим протезом с заранее вшитым в него механическим протезом АК [2]. Это сообщение стало, по сути, революционным в хирургии аневризм восходящего отдела аорты. Конduit подшивали к фиброзному кольцу АК, а устья КА без предшествующей мобилизации имплантировали непосредственно в стенку кондукта, который затем плотно окутывали остатками аневризматического мешка. Операция по методике Bentall – De Bono и ее последующие варианты в модификации Cabrol и Kouchoukos и по сегодняшний день являются «зо-

лотым стандартом» в лечении аневризм ВА, в том числе и расслаивающих, которые с успехом применяются во многих ведущих клиниках мира [3, 4].

Однако специфические осложнения, связанные с механическим протезом в составе кондукта, какими являются артериальные тромбоэмболии, частота которых колеблется от 1 до 2% в год, сепсис, эндокардиты и дисфункции протезов, а также гемолиз эритроцитов, пожизненный прием антикоагулянтов и необходимость профилактической антибиотикотерапии перед каждой инвазивной процедурой существенно снижают эффективность этих операций [4, 15, 16].

С учетом этих обстоятельств новый виток своего развития в начале 90-х годов получило другое оригинальное и перспективное направление – клапансохраняющие операции [5, 6]. Основной идеей этих вмешательств является реконструкция функциональной анатомии корня аорты, так как зачастую встречается его деформация, без каких-либо структурных или морфологических изменений со стороны створок АК.

В 1992 г. T. David и C. Feindel сообщили о серии пациентов, которым выполнили клапансохраняющие операции – реимплантация корня аорты по поводу аннулоаортальной эктазии [19].

При отсутствии или невыраженной аннулоаортальной эктазии и наличии дилатации одного или всех синусов Вальсальвы и синотубулярного гребня M. Yacoub и соавт. в 1993 г., предложили свой вариант протезирования ВА с ремоделированием корня аорты [6].

Однако несмотря на многообразие выбора, современные успехи в лечении расслаивающих аневризм аорты с недостаточностью АК во многом обусловлены не только разработкой и внедрением в клиническую практику новых методик операций, но и дифференцированным подходом к выбору хирургической тактики [7].

**Выбор метода операции** – задача сложная и порой решаемая только после визуального осмотра внутренней поверхности ВА и ее корня. Основными факторами, определяющими выбор метода оперативного вмешательства, служат подробно изученные на сегодняшний день этиология и патогенез заболевания, морфологическое состояние корня аорты, АК и характер отхождения коронарных артерий, степень их вовлеченности в расслоение, а также распространенность расслоения.

Безусловно, сочетание расслаивающей аневризмы аорты с морфологическими изменениями створок АК, такими как фиброз и/или кальциноз, а также их дегенерацией, служит прямым показанием к выполнению операции по методике Bentall – De Bono либо ее модификаций, что является общепризнанным [4, 7–9]. Подход к выбору оптимального

метода коррекции расслаивающих аневризм аорты, особенно в острой стадии, при врожденных дефектах соединительной ткани, таких как СМ или аннулоаортальная эктазия, несмотря на значительный опыт многих кардиохирургических клиник, остается противоречивым, а следовательно, до конца не решенным. В таких ситуациях доминируют два метода – протезирование ВА клапансодержащим кондуитом и клапансохраняющие операции.

Системность процесса, заключающаяся в перерождении эластических и соединительно-тканых структур аорты, ее корня и АК, чем в большинстве случаев и обусловлен механизм возникновения АН, диктуют на наш взгляд, необходимость более радикального подхода к определению объема операции, включающего вмешательство на корне аорты и АК. Подобной тактики придерживается большинство кардиохирургов, считая, что удачно выполненная операция Bentall – De Vono обеспечивает более надежный прогноз у этой группы пациентов [10, 17]. Этот способ позволяет в максимальном объеме ограничить патологически измененные структуры корня аорты и ее восходящего отдела, что исключает в последующем рецидивы формирования аневризмы на этом уровне и/или АН.

Однако существует и другая точка зрения, активно пропагандируемая авторитетными группами кардиохирургов, согласно которой, перспективной альтернативой имплантации клапансодержащего кондуита при СМ и других дисгистогенетических заболеваниях соединительной ткани представляются клапансохраняющие операции в виде ремоделирования и реимплантации, которые могут быть применимы в том числе и при остром расслоении [18–20]. Позиция сторонников сохранения нативного АК при замещении ВА, безусловно, понятна, так как имеет ряд преимуществ перед его протезированием каким-либо видом протеза. Во-первых, отпадает необходимость в пожизненной антикоагулянтной терапии, что особенно оправдано у больных с непереносимостью препаратов, а также неспособных к адекватному приему антикоагулянтов. Во-вторых, нет потенциального риска развития ряда специфических для механического протеза осложнений.

В литературных сообщениях, посвященных методикам реимплантации и ремоделирования, демонстрируются низкие показатели госпитальной летальности – в пределах 5%, что связано с отсутствием в этих группах больных с расслаивающей аневризмой аорты, или их небольшим количеством [5, 6, 21, 22, 24]. Так, согласно данным разных авторов, госпитальная летальность после аналогичных операций, выполненных в группе больных с расслаивающей аневризмой аорты, колеблется от 10 до 20% [18, 24, 25].

Тем не менее, несмотря на явные положительные стороны и неплохой непосредственный результат, кардиохирургов не могут не беспокоить проблемы, связанные с судьбой «аномального» АК и корня аорты и потенциальной возможностью развития в поздние сроки аортальных осложнений.

Основная причина неудач после клапансохраняющих операций связана с системностью процесса, обусловленного основным заболеванием в виде дисгистогенеза соединительной ткани (СМ, аннулоаортальная эктазия и др.) и проявляющегося в прогрессивной дилатации фиброзного кольца АК и его корня. Расширение фиброзного кольца неизменно ведет к рецидиву АН и, как следствие, к необходимости повторной операции. По данным разных авторов, в группе больных с расслаивающей аневризмой аорты частота реопераций по поводу вновь возникшей недостаточности АК после его реконструкции с помощью ремоделирования колеблется от 11 до 37,5%, а после реконструкции с помощью реимплантации составляет около 4% [7, 18, 25, 26].

В то же время в связи с общим возрастанием заболеваемости атеросклерозом растет и частота расслаивающих аневризм атеросклеротического генеза. Однако принципиальное отличие атеросклеротической расслаивающей аневризмы аорты заключается в отсутствии морфологического субстрата, обуславливающего системные изменения соединительной ткани, как это происходит в случае дисгистогенеза, в результате чего вероятность возникновения АН в отдаленные сроки по причине расширения фиброзного кольца АК или его корня минимальна. В связи с этим возникает резонный вопрос о целесообразности выполнения столь сложных и отнимающих много времени реконструктивных вмешательств в виде ремоделирования и реимплантации при этой патологии, особенно у категории и без того крайне тяжелых больных, где было бы оправдано выполнение более простых, но в то же время эффективных вмешательств.

Вместе с тем, несмотря на распространенность процесса расслоения, зачастую пожилой возраст пациентов, страдающих общим атеросклерозом с заинтересованностью других сосудистых бассейнов, высокий риск мозговых осложнений и исходную тяжесть состояния, этих больных следует оперировать. Таково мнение большинства кардиохирургов [27, 28], и мы разделяем эту точку зрения, при условии что объем оперативного вмешательства должен быть максимально щадящим.

Этим обстоятельством во многом объясняется происходящая в настоящее время «реабилитация» метода, с которого, по сути, начиналась хирургия расслаивающих аневризм аорты. В случаях когда отсутствуют грубые морфологические изменения со стороны створок АК, а его фиброзное кольцо



нормальных или близких к нормальному значению размеров, хирургическое вмешательство, на наш взгляд, может быть ограничено супракоронарным протезированием ВА, и лишь при обнаружении фенестрации на уровне дуги аорты дополнено вмешательством на дуге. Меньшая травматичность и длительность этого вмешательства по сравнению с другими методами коррекции расслаивающих аневризм ВА, а также адекватное и предсказуемое восстановление функции АК с помощью реконструкции корня аорты – немаловажные преимущества, которые побуждают сегодня к его выполнению и позволяют снизить госпитальную летальность в группе тяжелых больных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическая коррекция расслаивающих аневризм до сих пор представляет собой серьезнейшую проблему, вследствие чего результаты операций не всегда бывают предсказуемыми. Несмотря на улучшение диагностических и хирургических методов, произошедших за последние десятилетия, послеоперационная летальность остается достаточно высокой. Это обстоятельство, по мнению большинства кардиохирургов, связано с опасными периоперационными состояниями, такими как исходная тяжесть состояния, неотложность операции, распространенность расслоения аорты и длительность искусственного кровообращения при обширном поражении аорты, которые являются прогностически значимыми факторами послеоперационной смертности [8, 29]. Полученные нами данные полностью подтверждают это положение.

При тяжелом контингенте оперированных больных трудно было ожидать неосложненного послеоперационного периода. Ранние вмешательства, осуществляемые в первые 48 часов с момента расслоения, еще в большей степени сопряжены с огромным хирургическим риском, так как проводятся в условиях тяжелого гемодинамического шока, а нередко после или на фоне сердечно-легочной реанимации, то есть фактически у пациентов, находящихся на грани жизни.

Несмотря на возможность протезирования только ВА в ранние сроки расслоения и лишь в редких случаях дугу аорты, послеоперационная летальность, по многочисленным сообщениям, достигает и даже превышает 30% [8, 28, 30]. В последующие сроки, спустя одну-две недели от начала расслоения, к прогностически неблагоприятным проявлениям заболевания присоединяется прогрессирование расслоения на дугу, нисходящую, брюшную аорту и их ветви, с каскадом тяжелых гемодинамических нарушений, приводящих к дефициту кровоснабжения внутренних органов и развитию еще до операции

«хронической» полиорганной недостаточности, что делает риск хирургического вмешательства чрезвычайно высоким.

Наблюдаемые нами пациенты в большинстве случаев были оперированы именно в эти сроки расслоения. Помимо несомненного преимущества клапансохраняющих операций перед протезированием любым видом протеза, именно стремление к снижению послеоперационной смертности и стало основной мотивацией к выполнению данного вида «щадящего» хирургического вмешательства, особенно в группе исходно крайне тяжелых пациентов.

Из 27 оперированных больных умерли трое. Таким образом, госпитальную летальность в группе крайне тяжелых пациентов, составившую 11%, следует признать невысокой, тем более что во всех случаях она была обусловлена экстренностью оперативного вмешательства, распространенностью острого расслоения и расширенным объемом операции (в двух случаях необходимость вмешательства на дуге аорты). Так, по данным разных авторов, после выполненных аналогичных операций уровень госпитальной летальности составляет от 12,3 до 23,6% [31–33]. В то же время существуют и другие публикации, авторам которых удалось добиться значительного снижения летальности в группе больных с расслоением аорты путем супракоронарного протезирования.

По данным Т. Nakajima и соавт., в группе из 100 больных с острым расслоением аорты типа А, которым было выполнено СКП ВА, госпитальная летальность составила 9% [34]. Согласно S. Westaby и соавт., госпитальная летальность в аналогичной группе из 87 больных после выполненного СКП ВА составила 6,3% [35]. Похожие результаты с летальностью 5,2% демонстрируются и кардиохирургами во главе с О. Satdhabudha в представленной серии из 38 больных с А типом расслоения аорты, 26 из которых – с острым [36].

Основную массу осложнений раннего послеоперационного периода, в том числе и летальных, составили кровотечения, острая сердечная недостаточность и присоединившиеся инфекционные осложнения. При анализе летальных исходов видно, что основной причиной смерти была острая сердечная недостаточность сама по себе или как пусковой механизм развития полиорганной недостаточности у двух из трех умерших в различные сроки после операции больных. Смерть одного больного наступила на операционном столе в связи с массивным кровотечением по линии дистального анастомоза.

Отдаленные результаты путем повторного обследования удалось проследить у 22 из 24 выписанных больных. Сроки наблюдения после выписки из стационара составили от двух месяцев до двенадцати лет. Состояние большинства больных оценено как



хорошее и удовлетворительное, около 90% больных отметили высокую эффективность операции. С учетом специфики выполненных вмешательств предметом пристального внимания за все время наблюдения оставалась функция и состояние АК и корня аорты в целом.

Основными показателями эффективности клапансохраняющих операций в отдаленном периоде наряду с другими являются частота реопераций и степень прогрессирования недостаточности реконструированного клапана. Согласно литературным данным, после СКП аорты необходимость вмешательства на АК колеблется от 2,2 до 30% за 5–10-летний период наблюдения, а свобода от развития умеренной АН составляет от 97 до 60% за тот же период [8, 31–33]. Опираясь на скромный собственный опыт, мы не можем подтвердить это положение. Свобода от реопераций по поводу клапан-ассоциированных осложнений в исследуемой группе составила 100%.

АН в числе наших наблюдений была зарегистрирована только в одном случае. У больного с I типом расслоения после изолированного СКП ВА при удовлетворительном самочувствии уже в течение 8 лет сохраняется недостаточность АК 1–2-й степени. В данном конкретном случае выявленная уже на операционном столе недостаточность АК, по всей видимости, связана с техническими погрешностями реконструкции.

Во всех остальных случаях не наблюдалось развития или прогрессирования резидуальной АН, что еще раз свидетельствует об адекватности установленных нами показаний к сохранению нативного АК.

Интерес представляет и тот факт, что за весь период динамического наблюдения ни в одном случае не было выявлено какого-либо значимого расширения размеров корня аорты, как на уровне фиброзного кольца, так и на уровне синусов Вальсальвы, по сравнению с исходными. Это обстоятельство, по нашему мнению, представляется крайне важным с позиции возможности «безопасного» выполнения данного вида хирургической коррекции у больных с атеросклеротической расслаивающей аневризмой, при нерасширенном корне и морфологически сохраненных аортальных створках, даже в случаях выраженной АН.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что операция СКП аорты, являясь менее травматичным, но в то же время эффективным методом, может служить достойной альтернативой коррекции РАА с сопутствующей недостаточностью АК, возникшей на фоне атеросклероза или артериальной гипертензии. Основными техническими условиями для ее выполнения являются сохраненные аортальные створки и нерасширенное фиброзное кольцо АК.

## ВЫВОДЫ

На основании полученных непосредственных и отдаленных результатов представленной категории больных можно с достаточным основанием сделать вывод, что СКП ВА является методом выбора при наличии соответствующих показаний у категории тяжелых больных, особенно старшей возрастной группы. Сохранение нативного клапана позволяет избежать антикоагулянтной терапии и связанных с ней осложнений, а также других проблем, обусловленных протезом АК.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease // JAMA. 2000. Vol. 283. 897 p.
2. Bentall H., De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta // Thorax. 1968. Vol. 23. P. 338–339.
3. Cabrol C., Pavie A., Gandjbarch I. et al. Complete replacement of ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1981. Vol. 81. P. 309–315.
4. Kouchoukos N.T., Marshall W.G., Wedige-Stecher T.A. Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986. Vol. 92. P. 691.
5. David T.E., Feindel C.M., Webb G.D. et al. Aortic valve preservation in patients with aortic root aneurysm: results of the reimplantation technique // Ann. Thorac. Surg. 2007. Vol. 83. P. 732–735.
6. Yacoub M.H., Gehle P., Chandrasekaran V. et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998. Vol. 115. P. 1080–1090.
7. Kallenbach K., Oelze T., Salcher R. et al. Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A // Circulation. 2004. Vol. 110. Suppl. II. P. 243–249.
8. Lai D.T., Miller D.C., Mitchell R.S. et al. Acute type a aortic dissection complicated by aortic regurgitation: composite valve graft versus separate valve graft versus conservative valve repair // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126. P. 1978–1985.
9. Niederhauser U., Rudiger H., Kunzli A. et al. Surgery for acute type A aortic dissection: comparison of techniques // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 18 (3). P. 307–312.
10. Borst H.G., Heinemann M.K., Stone C.D. Surgical treatment of aortic dissection // Churchill Livingstone Inc. 1996.
11. Kouchoukos N.T., Wareing A.M., Murphy S.E., Perrillo J.B. Sixteen-year experience with aortic root replacement: results of 172 operations // Ann. Surg. 1991. Vol. 214. P. 308–318.
12. Sarsam M.A.I., Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1993. Vol. 105. P. 435–438.

13. *Bahnson N.T., Spencer F.* Excision of aneurysm of the ascending aorta with prosthetic replacement during cardiopulmonary bypass // *Ann. Surg.* 1960. Vol. 151. P. 879–883.
14. *Wheat M.W., Wilson J.R., Bartley T.D.* Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve // *JAMA.* 1964. Vol. 188. P. 99.
15. *Fernandez J., Laub G.W., Adkins M.S. et al.* Early and late-phase event after valve replacement with St. Jude Medical prosthesis in 1200 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994. Vol. 107. P. 394–407.
16. *Муслимов Р.Ш.* Биокондуиты в хирургии аневризм восходящего отдела аорты: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
17. *Gott V.L., Cameron D.E., Pyeritz R.E. et al.* Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients // *J. Card. Surg.* 1994. № 9. 482 p.
18. *Erasmí A.W., Stierle U., Matthias Bechtel J.F. et al.* Up to 7 years' experience with valve-sparing aortic root remodeling/reimplantation for acute type A dissection // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 99–104.
19. *David T.E., Feindel C.M.* An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992. Vol. 103. P. 617–622.
20. *Kallenbach K., Karck M., Leyh R.G. et al.* Valve-sparing aortic root reconstruction in patients with significant aortic insufficiency // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74 (5). P. 1765–1768.
21. *Jeanmart H., De Kerchove L., Glineur D.* Aortic valve repair: the functional approach to leaflet prolapse and valve-sparing surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. P. 746–751.
22. *Kallenbach K., Pethig K., Schwarz M. et al.* Valve sparing aortic root reconstruction versus composite replacement – perioperative course and early complications // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 20. P. 77–81.
23. *Pacini D., Settepani F., De Paulis R. et al.* Early results of valve-sparing reimplantation procedure using the Valsalva conduit: a multicenter study // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 82 (3). P. 865–871.
24. *Kallenbach K., Pethig K., Leyh R.G. et al.* Acute dissection of the ascending aorta: first results of emergency valve sparing aortic root reconstruction // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 22 (2). P. 218–222.
25. *Leyh R.G., Fischer S., Kallenbach K. et al.* High failure rate after valve-sparing aortic root replacement using the «remodeling technique» in acute type A aortic dissection // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. I–229.
26. *Birks E.J., Webb C., Child A., Radley-Smith R., Yacoub M.H.* Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 29–35.
27. *Caus T., Frapier J. M., Giorgi R. et al.* Clinical outcome after repair of acute type A dissection in patients over 70 years-old // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 22. P. 211–217.
28. *Santini F., Montalbano G., Messina A. et al.* Survival and quality of life after repair of acute type A aortic dissection in patients aged 75 years and older justify intervention // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29. P. 386–391.
29. *Shiono M., Hata M., Sezai A. et al.* Emergency surgery for acute type A aortic dissection in octogenarians // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 82. P. 554–559.
30. *Малашенков А.И., Русанов Н.И., Паджеев М.А. и др.* Неотложные операции при остром расслоении аневризмы аорты типа А // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2003. № 4. С. 48–56.
31. *Casselmann F.P., Tan E.S., Vermeulen F.E. et al.* Durability of aortic valve preservation and root reconstruction in acute type A aortic dissection // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70 (4). P. 1227–1233.
32. *Pessotto R., Santini F., Pugliese P. et al.* Preservation of the aortic valve in acute type A dissection complicated by aortic regurgitation // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. Vol. 67. P. 2010–2013.
33. *Niederhäuser U., Künzli A., Seifert B. et al.* Conservative treatment of the aortic root in acute type a dissection // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999. Vol. 15. P. 557–563.
34. *Nakajima T., Kawazoe K., Kataoka T. et al.* Midterm results of aortic repair using a fabric neomedia and fibrin glue for type A acute aortic dissection // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. P. 1615–1620.
35. *Westaby S., Saito S., Katsumata T.* Acute type A dissection: conservative methods provide consistently low mortality // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73. P. 707–713.
36. *Satdhabudha O., Luengtaviboon K.* Surgical management for type A aortic dissection: 38 cases experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital: early result and longterm follow-up // *J. Med. Assoc. Thai.* 2002. Vol. 85 (1). P. 156–162.

## ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ТЕЧЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Шраер Т.И.*

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

На основании опыта хирургического лечения 227 больных сахарным диабетом (СД) I типа предлагается при нестабильном течении, не поддающемся консервативной терапии, в начальной стадии применение дистального сплено-рентального венозного анастомоза (ДСРВА), изменяющего гормональную регуляцию и влияющего на метаболические процессы. При развитии диабетической нефропатии 2-й и 3-й стадии показана трансплантация почки: во 2-й стадии при нефротическом синдроме и в 3-й стадии при прогрессировании хронической почечной недостаточности. Сочетание ТП с ДСРВА дополнительно улучшает течение СД. Показания к ТП определяет не только СКФ и уровень креатинина, а в большей степени наличие факторов риска, и в первую очередь, степень поражения сердечно-сосудистой системы.

*Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения сахарного диабета*

## THE CHOICE OF SURGICAL TREATMENT METHOD FOR DIABETES MELLITUS DEPENDS ON DISEASE ACTIVITY AND ITS COMPLICATIONS

*Shraer T.I.*

Regional clinical hospital, Kemerovo  
Center of kidney transplantation, Kemerovo

Taking into consideration the treatment of 227 patients suffering from diabetes of I type on early stage, we consider a distal venous splenorenal anastomosis (DVSRA) to be an appropriate treatment method. Changing hormone regulation and influencing on metabolic processes, the given treatment is based on the research results. 2-nd (with nephritic syndrome) and 3-d (with progressive diabetic nephropathy) stages of diabetic nephropathy is the indication for kidney transplantation (KT). Combined KT and DVSRA proved to additionally improve a diabetes mellitus. GFR and creatinine level is not the only indication for KT, cardiovascular system failure, preliminary, is a major risk factor.

*Key words: diabetes mellitus, complications of diabetes*

### ВВЕДЕНИЕ

Заболееваемость сахарным диабетом (СД) прогрессирует. Так, в США в 1992 году СД страдали 4,9% населения, а в 2000 году – 6,5% (17 млн человек). Рост заболеваемости происходит преимущественно за счет СД 2-го типа. Терапевтическое лечение не излечивает СД. Оно в состоянии улучшить качество жизни больных, добиться улучшения компенсации гликемии и клинической ремиссии, профилактиро-

вать острые осложнения, замедлить развитие хронических осложнений (микро-, макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия и др.) и продлить длительность их жизни. Основной причиной инвалидизации и летальности служат хронические осложнения. Американская диабетическая ассоциация (АДА) провела 10-летнее исследование «Контроль диабета и оценка его осложнений» (ДССТ), посвященное изучению развития и скорости прогрессирования со-

*Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.*

**Контакты:** Шраер Теодор Израилевич, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, руководитель Кемеровского центра трансплантации. Тел. (3842) 39-65-11, 39-65-67, e-mail: tapim@mail.ru

судистых осложнений при СД (1993). Оно показало, что строгая компенсация СД позволяет осуществить первичную профилактику ретинопатии на 76%, вторичную – на 54%. Исчезновение микроальбуминурии соответственно – на 39 и 54%. Исследование UKFDC (1998) показало, что нарушение углеводного обмена и наличие длительной гипергликемии приводят к прогрессированию сосудистых осложнений и при СД II типа [1].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать необходимость включения хирургических методов в комплексную программу лечения СД.

Позволю себе проиллюстрировать заболеваемость СД и результаты его лечения на примере Кемеровской области (население 2,8 млн человек). Данные представлены в табл. 1. Лечение проводилось в соответствии с «Алгоритмом специализированной медицинской помощи больным СД» И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (2007).

Таблица 1

#### Заболеваемость и результаты лечения СД

Больные	Годы	
	2006	2007
Общее число	43 418	45 635
Инвалидизация	14 550 (33,5%)	15 997 (35%)
Умерли	2088 (4,8%)	2347 (5,1%)

В 2007 году число больных увеличилось на 2217 человек (5%), а число инвалидов – на 1447 человек (1,5%). Смертность возросла на 0,3% (261 больной). В структуре смертности СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Высокие инвалидизация и смертность определяются большим количеством хронических осложнений, обусловленных чаще всего микро- и макроангиопатией (табл. 2).

Таблица 2

#### Частота осложнений СД, %

Осложнения	Годы	
	2006	2007
Ретинопатия	25,6	32,6
Нефропатия	14,6	18,8
Полинейропатия	33,5	42,8
Макроангиопатия	11,84	15,2
Синдром диабетической стопы	6,79	8,4
Стенокардия	16,57	21,5
Инфаркт миокарда	5,38	7
Инсульт	6,48	8,6
Артериальная гипертензия	54	74

Преобладают осложнения, обусловленные поражением сосудистой системы.

В табл. 3 представлены данные о причинах смерти.

Таблица 3

#### Причины смерти больных СД

Причины	Годы	
	2006	2007
Острые осложнения	0,86%	0,64%
ХПН	62 (2,97%)	62 (2,64%)
Хроническая сердечная недостаточность	211 (10,11%)	207 (9,25%)
Инфаркт миокарда	121 (5,72%)	133 (5,67%)
Инсульт	517 (24,76%)	636 (27,1%)
Гангрена	33 (1,58%)	26 (1,11%)
Другие	1126 (53,9%)	1258 (53,6%)

Согласно этим данным, преобладающей причиной смерти является микро- и макроангиопатия. Острые осложнения дают незначительную летальность, отмечается небольшое уменьшение смертности при хронической почечной недостаточности (ХПН), инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности и гангрене, обусловленное внедрением в комплекс лечения этих больных хирургических методов лечения, заместительной почечной терапии (трансплантация почки, диализ), операций на коронарных (стентирование, шунтирование) и магистральных артериальных сосудах. Оценивая собственные наблюдения и данные литературы, следует считать важнейшей причиной инвалидизации и смертности хронические осложнения:

- микроангиопатия, в разной степени поражающая артериолы и микроциркуляторное русло практически всех органов и тканей, ведущая к нарушению их функции вплоть до прекращения;
- макроангиопатия, тотально поражающая магистральные сосуды вплоть до гангрены;
- полинейропатия, приводящая к нарушению нервной регуляции жизнедеятельности всех систем организма.

Развивающиеся гормональные нарушения приводят к преобладанию катаболических реакций с развитием гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза, протеолиза и гипергликемии. Извращается К-Na-работа насоса, возникает гипергидратация, нарушается кислотно-щелочное состояние. Начинается процесс гликозилирования белка. Наиболее активно процессы происходят в сосудах, нервной ткани, печени и почках.

Хронические осложнения сначала протекают без нарушения функции. С нарушением функции органов, тканей-мишеней осложнение получает клинические проявления и тогда диагностируется. Эти осложнения классифицируются как поздние,



хотя по существу латентно они формируются гораздо раньше и после манифестации развиваются до смертельного исхода. Правильнее их называть хроническими осложнениями.

В течение длительного периода времени СД в основном рассматривался хирургами как фоновое заболевание, требующее изменения хирургической тактики и дополнительных анестезиологических и реанимационных мероприятий. В клиническую практику вошли операции (раскрытие гнойных очагов и ампутации различного уровня) по поводу синдрома диабетической стопы. Объектом ангиохирургии стала макроангиопатия.

После первой успешной симультанной трансплантации поджелудочной железы и почки (W.D. Kelly, R.C. Lillihey, 1966) ее начали активно применять для лечения СД, осложненного терминальной ХПН. Широко вошла в клиническую практику операция трансплантации почки (ТП) при терминальной ХПН. Согласно данным International Pancreas Registry (2005), в мире было выполнено 29 974 операции. Из них в США – 18 628 и вне США – 6346 операций. В России эти операции единичны. Шире проводится операция пересадки почки. Результаты ее при СД значительно уступают результатам пересадки почки при первичной ХПН. Показанием к операции служит 5-я стадия хронической болезни почек при наличии уремии (СКФ менее 15 мл/мин, креатинин более 700 ммоль/л). При этом анализ 1068 больных (реципиентов), которым в 1995–2005 гг. была проведена ТП, выявлены в 92% ДР3, в 4% – ДР2, полинейропатия – в 100%, сердечная патология – в 73,1%, остеопения и остеопороз соответственно в 66,7 и 28,6%.

Известно, что при СД ХПН протекает тяжелее. Высока частота сердечно-сосудистой патологии. Сочетание полинейропатии с уремической интоксикацией приводит к более тяжелым нарушениям функции желудочно-кишечного тракта. Имеется склонность к гиперволемии (гиперосмия), гиперкалиемии, гипоренинемическому гипоальдостеронизму, ренальному тубулярному ацидозу. Теряется чувствительность к гипогликемии. Проводимый этим больным гемодиализ утяжеляет и ускоряет течение сердечно-сосудистой патологии и анемии. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» показания к трансплантации почки не сформулированы. А ведь ими руководствуются врачи-диабетологи. Это приводит к позднему направлению больных для трансплантации, когда операция уже противопоказана. Если же трансплантацию еще можно выполнить, то она связана с высоким риском для реципиента.

В 1925 г. Рене Лериш ввел в употребление понятие «физиологическая хирургия». В 1955 г. вышла его монография «Основы физиологической хирур-

гии», в которой изложен опыт автора по данной проблеме. Суть в том, что добиться клинического успеха в лечении ряда заболеваний можно не только проводя операцию на больном органе, но и путем воздействия на регуляторные системы, влияющие на течение патологического процесса в нем. Первоначально это были операции на нервной системе (ваготомия, симпатикотомия), а затем и на сосудистой системе, при которых изменение кровотока органа (приток, отток) изменяло гормональную регуляцию, влияя на течение патологического процесса. К настоящему времени накоплен экспериментальный и клинический опыт применения этого варианта лечения при лечении артериальной гипертензии.

Проведение в эксперименте портокавального шунтирования приводило к изменению углеводного обмена (Meythaler, Stanke, 1930; J.E. Starlz, 1954). Сплено-ренальное шунтирование на животных с моделированием СД приводило к стабилизации сахара крови [3, 6]. В 1971 г. H.D. Conn с соавт. сообщили, что при лечении портальной гипертензии у трех из 11 болеющих СД после порто-кавального шунта получена нормализация сахара крови. В 1984 г. Ф.В. Баллюзек наложил проксимальный сплено-ренальный шунт в сочетании с введением в кровотоки клеток инсулиномы и получил кратковременный положительный результат. В 1985 г. мною был применен дистальный сплено-ренальный шунт для лечения СД 1-го типа. Произведено 215 операций. Анализ материала показал, что после операции возникает стойкая стабилизация течения СД и возникает регресс ряда осложнений. Положительный эффект возникает в начальной фазе при преобладании метаболических изменений. По мере развития морфологических изменений эффект операции снижается, а при наличии стабильно высокой гипергликемии может возникать ухудшение состояния больных. Помимо изменения гормональной регуляции глюкагон, являясь активным спазмолитиком, воздействует и на сосудистую систему.

Исходя из патогенетической схемы, представленной на рисунке, можно осуществлять выбор метода лечения.

Принципы постановки показаний определяются:

- степенью метаболических расстройств;
- тяжестью системных поражений;
- отсутствием параллелизма в степени развития хронических осложнений с учетом не только стадии ХПН, но и факторов риска течения СД.

#### *Трансплантологические методы лечения при диабетической нефропатии (ДН)*

1. Оптимальным методом трансплантации при ДН в стадии азотемии является симультанная трансплантация почки и поджелудочной железы. Возможно последовательное, с интервалом,



Рис. Схема развития СД

выполнение трансплантации почки и поджелудочной железы в различной последовательности. При невозможности их мы рекомендуем сочетанное выполнение трансплантации почки и дистального сплено-ренального анастомоза. В этом случае диабет не излечивается, но такая операция положительно влияет на течение СД и улучшает функцию трансплантата, улучшая его кровообращение.

2. При ДН в стадии протеинурии трансплантация почки показана при тяжелом прогрессирующем нефротическом синдроме при невозможности его купирования консервативной терапией.

## ВЫВОДЫ

1. Операция дистального сплено-ренального анастомоза, изменяя гормональную регуляцию, показана при невозможности добиться стабилизации

его течения консервативным путем. Она улучшает течение метаболических процессов и замедляет развитие хронических осложнений.

2. Трансплантация почки в сочетании с дистальным сплено-ренальным анастомозом позволяет ликвидировать ХПН и улучшить течение СД.
3. Трансплантация почки в протеинурической стадии излечивает тяжелый прогрессирующий нефротический синдром.
4. При постановке показаний к трансплантации почки показания при СД ставятся на основании многофакторного анализа течения заболевания, а не только на основании стадии ХПН. Пересадка почки при СД предпочтительнее в додиализном периоде.
5. При СД нельзя руководствоваться показаниями к трансплантации почки, принятыми для лечения ХПН при первичной почечной патологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминская В.М. Возможна ли патогенетическая терапия сахарного диабета 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 4. № 5. С. 50–56.
2. Великанов К.А., Чащихина Н.П. Порто-кавальная транспозиция при экспериментальной нефрогенной гипертензии // Урология и нефрология. 1972. № 4. С. 71.
3. Гальперин Э.И. Дистальный сплено-ренальный анастомоз. Хирургический подход к лечению больных сахарным диабетом // Анналы хирургической гепатологии. 1996. Т. 1. С. 77.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Медиа Сфера, 2007. 112 с.
5. Дезев П. Гормоны и рак. М.: Медицинская литература, 1962. 268 с.
6. Дюжева Т.Г. Хирургическое лечение экспериментального сахарного диабета: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1985.
7. Кендыш И.Н. Регуляция углеводного обмена. М.: Медицина, 1985. 272 с.
8. Лерши Р. Основы физиологической хирургии: Очерки вегетативной жизни тканей. Ленинград: Медгиз, 1961. 292 с.
9. Шамаева Е.Н., Шестакова В.М., Ким И.Г. и др. Трансплантация почки – оптимальное лечение больных сахарным диабетом 1-го типа с терминальной хронической почечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 40–44.

## НОВЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Магилевец В.М., Фирсов В.В., Заико В.М., Козлов И.А.

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

В нашем центре решена проблема индивидуализации общей анестезии во время операций с ИК путем использования системы для введения пропофола с регуляцией по динамике среднего артериального давления и пороговым размыканием по расчетной концентрации препарата в крови, вычисляемой на основе фармакокинетического моделирования. Система состоит из компьютера, инвазивного монитора артериального давления (АД) и шприцевого дозатора Graseby 3400. Каждые 30 с рассчитываются концентрации пропофола путем решения дифференциальных уравнений фармакокинетической и фармакодинамической модели методом Рунге–Кутты с микроконстантами Marsh V. et al. (1991), микроконстантой Kazama T. et al. (1999) для эффекторной камеры BIS-эффекта и зависящими от возраста микроконстантами АД-эффекта. На основании развернутого анализа объективных показателей и клинических критериев мы можем заключить, что СРОС обеспечивает удовлетворительный уровень анестезиологической защиты при хирургических операциях с ИК, принимая во внимание индивидуальные особенности больного.

*Ключевые слова: система с обратной связью, пропофол, автоматическая анестезия*

## A NEW APPROACH TO SOLVING GENERAL ANAESTHESIA INDIVIDUALIZATION PROBLEM DURING SURGICAL OPERATIONS WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

Magilevets V.M., Firsov V.V., Zaiko V.M., Kozlov I.A.

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

The computerized system to control depth of anesthesia during surgical operation was developed in our research center. The depth of anesthesia is regulated by controlled intravenous infusion of propofol. The varied propofol rate is controlled by the closed-loop propofol system (CLPS) with mean arterial pressure (MAP) controller. MAP is used in the CLPS as input parameter and indicator of anesthesia depth. CLPS consists PC, invasive blood pressure (BP) sensor and Graseby 3400 infusion pump. The C language computer program sets the propofol infusion rate based on empirical algorithm including proportional component to maintain the measured MAP more closely to the target MAP (85% of patient standard MAP). The propofol concentrations are calculated by Runge–Kutta's method PK/PD model differential equations solving with Marsh's microconstants and Kazama's BIS effect site microconstant and age depended BP effect site microconstants every 30 s. The designed CLPS was effective and useful for anesthesia maintenance during open-heart surgery, especially for early extubation.

*Key words: closed-loop system, propofol, automatic anesthesia*

На сегодняшний день пропофол обладает наилучшим сочетанием клинических свойств среди всех внутривенных анестетиков [2, 4, 7]. Уникальные свойства пропофола – быстрое наступление эффекта и короткая продолжительность действия – позволяют легко управлять прямым эффектом пропофо-

ла. Эти качества, а также возможность использовать пропофол у пациентов различных возрастных групп с разной патологией побудили многих исследователей к разработке и внедрению в практику вначале различных инфузионных схем, затем технологии для инфузии с регуляцией по концентрации (ИРК),

*Статья поступила в редакцию 15.09.09 г.*

**Контакты:** Магилевец В.М., в. н. с. отделения анестезиологии – реанимации. **Тел.** 8-916-527-24-78, **e-mail:** mag190@inbox.24.ru

а в дальнейшем различных моделей систем, работающих по принципу обратной связи (СРОС) для инфузии пропофола, позволяющих проводить индивидуализированную анестезию [3, 5].

В нашем центре исследования в области создания различных технологий проведения индивидуализированной общей анестезии начаты более 15 лет назад [1]. В настоящее время разработана и внедрена в повседневную практику СРОС для инфузии пропофола (патент на изобретение № 2207848 от 10.07.2003). Цель настоящего сообщения – представить основные принципы работы и клиническую эффективность СРОС для поддержания пропофолом гипнотического компонента общей анестезии при операциях с искусственным кровообращением (ИК).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные у 345 больных (177 мужчин и 168 женщин), оперированных с ИК. Возраст больных колебался от 16 до 80 ( $51,6 \pm 0,14$ ) лет. Тяжесть состояния пациентов соответствовала I–IV ( $3,2 \pm 0,02$ ) функциональному классу Нью-Йоркской классификации кардиологов (NYHA). Фракция изгнания левого желудочка была от 30 до 60 ( $54,2 \pm 1,1$ )%.

В 53 (15,4%) наблюдениях пациентам выполнили протезирование митрального клапана, в 61 (17,7%) – протезирование аортального клапана, в 107 (31%) – протезирование митрального клапана с пластикой трехстворчатого клапана, в 67 (19,4%) – протезирование митрального и аортального клапанов, в 20 (5,8%) – протезирование аортального клапана и аортокоронарное шунтирование, в 11 (3,2%) – трехклапанное протезирование, в 11 (3,2%) – репротезирование митрального клапана, в 6 (1,7%) – репротезирование аортального клапана, в 9 (2,6%) – репротезирование аортального и митрального клапанов. Продолжительность анестезиологических пособий колебалась от 205 до 630 ( $334,7 \pm 2,3$ ) мин, операций – от 140 до 510 ( $251,4 \pm 2,1$ ) мин, ИК – от 52 до 295 ( $99,1 \pm 3,7$ ) мин, пережатия аорты – от 40 до 205 ( $78,5 \pm 3,4$ ) мин.

Всех больных оперировали в условиях внутривенной анестезии на основе пропофола, фентанила и недеполяризующих миорелаксантов с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). ИК проводили в непольсующем режиме с перфузионным индексом 2,4–2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, средним артериальным давлением (АД<sub>ср</sub>) 50–95 мм рт. ст. и глубиной гипотермии  $27,6 \pm 0,9$  °С. Защиту миокарда во время пережатия аорты осуществляли с помощью кровяной фармакохолодовой кардиopleгии или растворами «Консол» или «Кустодиол».

СРОС состоит из компьютера, оснащенного аналого-цифровым преобразователем, блока-измерителя артериального давления (АД) с аналоговым сигналом на выходе (блок инвазивного АД мониторинговой системы Agilent 116 фирмы Philips) и шприцевого дозатора Graseby 3400. Принципиальная блок-схема СРОС представлена на рис. 1.

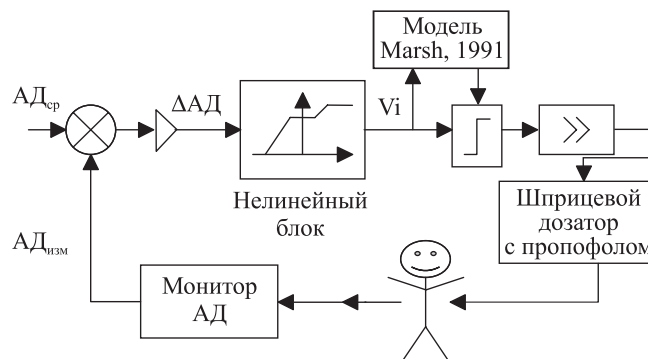


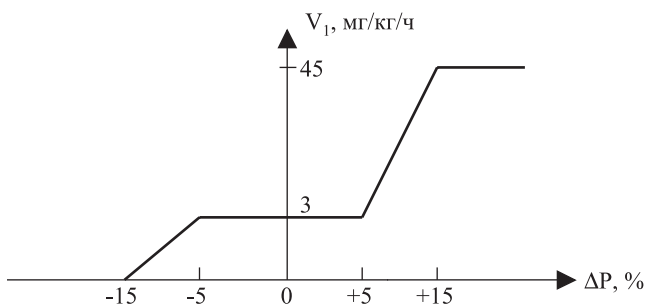
Рис. 1. Принципиальная блок-схема СРОС для инфузии пропофола

Соединение дозатора с компьютером производится через порт RS 232. СРОС осуществляет инфузию пропофола в одну из центральных вен больного через катетер с внутренним диаметром не менее 16G. В СРОС реализован способ регуляции «по отклонению» с пороговым размыканием в соответствии с фармакокинетической моделью.

**Программное обеспечение.** Для обеспечения работы СРОС были написаны оригинальные компьютерные программы. Основная программа состоит из подпрограммы снятия показателя АД пациента с операционного монитора, подпрограммы переключения скорости на дозаторе, подпрограммы графического интерфейса, подпрограммы расчета скорости пропофола (управляющий алгоритм), а также расчета концентрации пропофола в крови ( $K_{кр}$ ), в эффекторной камере, ответственной за угнетение сознания ( $K_{эф}$ ), и в эффекторной камере (сосудистая), ответственной за снижение АД ( $K_c$ ) путем математического моделирования, и подпрограммы, осуществляющей связь между другими подпрограммами.

**Управляющий алгоритм.** Для управления работой СРОС использован эмпирический алгоритм с пропорциональной составляющей (рис. 2), в соответствии с которым каждые 30 с происходит сравнение текущего значения регулируемого показателя АД<sub>ср</sub> с заданным АД<sub>ср</sub>. По различию этих значений СРОС определяет величину воздействия на объект управления (пациент), необходимую для того, чтобы привести регулируемый показатель к заданному, т. е. приблизить измеренное АД<sub>ср</sub> к заданному АД<sub>ср</sub>. Задаваемые АД<sub>с</sub> и АД<sub>д</sub> для расчета программой требуемого АД<sub>ср</sub> определяются анестезиологом инди-





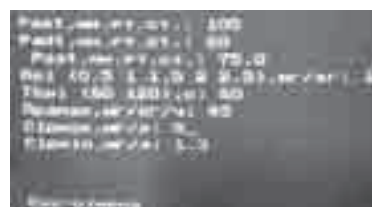
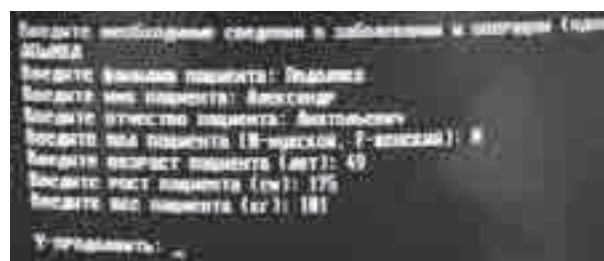
**Рис. 2.** Эмпирический алгоритм с пропорциональной составляющей

видуально в зависимости от типа кровообращения и, как правило, должны быть на 15–25% ниже величины  $АД_с$  и  $АД_д$ , измеренных в состоянии покоя. Управляющим воздействием является внутривенная инфузия пропофола с заданной скоростью. Скорость введения пропофола рассчитывается пропорционально разнице между значениями  $АД_{ср}$  заданного и  $АД_{ср}$  измеренного. Показатель рассчитываемой  $K_{кр}$  используется для ограничения концентраций в задаваемых анестезиологом пределах. Уменьшение скорости инфузии происходит пропорционально разнице между заданным и измеренным  $АД_{ср}$ . Когда измеренный показатель становится меньше заданного более чем на 5%, скорость введения пропофола пропорционально снижается вплоть до полной остановки при достижении уровня «заданное  $АД_{ср}$  – 15%». Если рассчитываемая концентрация пропофола в крови достигает минимального заданного значения, то СРОС автоматически «размыкается», переходя в режим ИРК, и не допускает уменьшения концентрации ниже минимального предела вне зависимости от дальнейшего снижения АД. В дальнейшем, если разность измеренного и заданного  $АД_{ср}$  не превышает 5%, дозировка пропофола составляет 3 мг/кг/ч. Если отличие начинает превышать 5%, скорость инфузии возрастает пропорционально увеличению измеряемого  $АД_{ср}$ . Максимальная скорость введения препарата 45 мг/кг/ч при достижении уровня «заданное  $АД_{ср}$  +15%». По достижении рассчитываемой  $K_{кр}$  максимального допустимого заданного значения СРОС автоматически «размыкается», переходя в режим ИРК, и поддерживает это максимальное значение вне зависимости от дальнейшего увеличения АД.

В случае отсутствия приема измеряемого показателя  $АД_{ср}$  перед началом индукции СРОС также может автоматически провести индукцию в соответствии с вышеописанным алгоритмом. По истечении 1–2-минутного интервала, если показатель измеряемого  $АД_{ср}$  получить не удастся, СРОС автоматически размыкается и начинает поддерживать минимальную заданную  $K_{кр}$ . СРОС также производит автоматическое размыкание по нижнему порогу

в случае исчезновения сигнала измеряемого  $АД_{ср}$  на любом этапе операции.

**Порядок работы СРОС.** После доставки в операционную под местной анестезией выполняли пункцию и катетеризацию лучевой или бедренной артерии для непрерывного мониторинга АД. Индукцию и поддержание гипнотического компонента анестезии обеспечивали пропофолом, вводимым СРОС. Принимая во внимание большие скорости работы дозатора, для инфузии пропофола использовались только отдельные центральные венозные доступы. Перед индукцией в анестезию анестезиолог вводит в компьютер массу тела, рост, возраст, пол, задаваемое АД, минимальное и максимальное значения допустимых рассчитываемых  $K_{кр}$  пропофола (рис. 3).



**Рис. 3.** Дисплей компьютера при подготовке СРОС к работе

**Режимы работы СРОС.** Наряду с полностью автоматическим «замкнутым», в СРОС предусмотрены режимы работы, при которых регуляция по обратной связи может быть отключена. Это ИРК и ручной. Также предусмотрен мониторинг режим работы. Смена режима может быть осуществлена на любом этапе пособия.

Для перевода СРОС в режим ИРК необходимо задать одинаковые значения минимальной и максимальной  $K_{кр}$ . Ручной режим дает возможность на любом этапе пособия ввести желаемую дозу пропофола. В мониторинг режиме система отображает текущее измеряемое АД и расчетную информацию.

В автоматическом режиме СРОС обеспечивает индукцию и поддержание анестезии. При индукции начальная доза пропофола составляет 1 мг/кг и вводится со скоростью 60 мг/кг/ч в течение 1 мин. Затем СРОС переходит к введению препарата со скоростью 5 мг/кг/ч в течение 1 мин (для больных моложе 59 лет) или 2 мин (для больных старше 59 лет). На протяжении этих 1–2 минут СРОС

только мониторирует  $АД_{ср}$  и рассчитывает  $K_{кр}$ ,  $K_{эф}$  и  $K_c$ . По истечении 1–2 мин СРОС начинает производить регуляцию скорости инфузии пропофола в индивидуализированном режиме в соответствии с вышеописанным алгоритмом. Во всех наблюдениях величины задаваемых пороговых  $K_{кр}$  были 7 мкг/мл – максимальная и 1,2 мкг/мл – минимальная. Перед наложением кожных швов СРОС переводили в мониторный режим (прекращение инфузии пропофола). СРОС производит расчет  $K_{кр}$ ,  $K_{эф}$  и  $K_c$  пропофола каждые 10 с. Численные значения для фармакокинетических микроконстант распределения пропофола в организме взяты из работ Marsh В. и Kazama Т. Для расчета  $C_1$  ( $K_{кр}$ ) использовали микроконстанты Marsh В. et al. (1991), а для расчета концентраций в эффекторных камерах  $C_e$  ( $K_{эф}$ ,  $K_c$ ) – микроконстанты Kazama Т. et al. (1999). Константа для гипнотического эффекта в пределах статистической ошибки не зависит от возраста человека, в то время как для константы снижения артериального давления мы использовали 4 значения для различного возраста пациента Kazama Т. et al. [4].

Для регистрации биспектрального индекса (БСИ) электроэнцефалограммы (ЭЭГ) использовали блок БСИ (BIS module) мониторингового комплекса М1167А (фирма Agilent, США). Данные БСИ-мониторинга фиксировались на всех этапах анестезии. Мониторинг слуховых вызванных потенциалов проводили с помощью прибора фирмы Alaris. Анализировали индекс слуховых вызванных потенциалов (ИСВП).

Уровень кортизола в плазме определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов CORTISOL RIA (кат. № А08150). Статистическую обработку производили методами параметрической статистики с помощью коммерческой программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Провели исследования эффективности работы СРОС в основной группе больных с исходной тяжестью состояния, соответствующей I–III ФК NYHA. Среднее значение задаваемого  $АД_{ср}$  составляло  $74,7 \pm 0,3$  мм рт. ст.

Временные характеристики периода индукции общей анестезии составили от начала инфузии пропофола до засыпания –  $2,2 \pm 0,04$  мин, до интубации трахеи –  $6,5 \pm 0,1$  мин. Выравнивание измеренного и заданного  $АД_{ср}$  происходило в течение  $3,5 \pm 0,02$  мин. Интубацию трахеи выполняли между 6-й и 8-й минутами от начала работы СРОС при значениях  $K_{эф}$   $2,58 \pm 0,03$  мкг/мл,  $АД_{ср}$   $71,2 \pm 1,1$  мм рт. ст., БСИ  $40,8 \pm 2,7$ .

В период индукции  $АД_{ср}$  находилось в тесной высокодостоверной отрицательной взаимосвязи с

изменениями  $K_{эф}$  (рис. 4) и  $K_c$  (рис. 5). В процессе работы СРОС обе концентрации имели тесную обратную корреляционную связь с БСИ (рис. 6 и 7).  $АД_{ср}$  и БСИ находились в прямой тесной взаимосвязи (рис. 8).

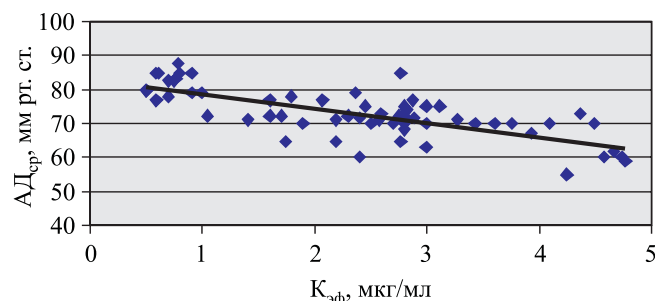


Рис. 4. Корреляционная связь между  $АД_{ср}$  и  $K_{эф}$  пропофола в период индукции:  $r = -0,82$  ( $p < 0,001$ )

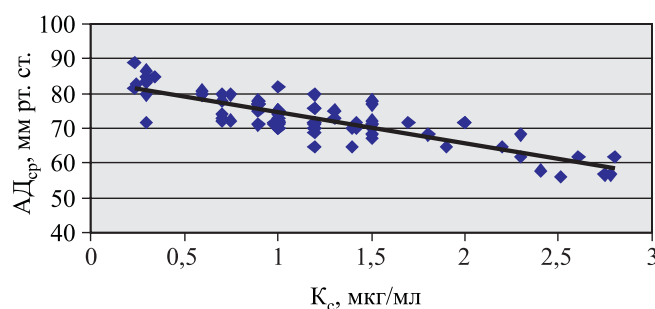


Рис. 5. Корреляционная связь между  $АД_{ср}$  и  $K_c$  пропофола в период индукции:  $r = -0,88$  ( $p < 0,001$ )

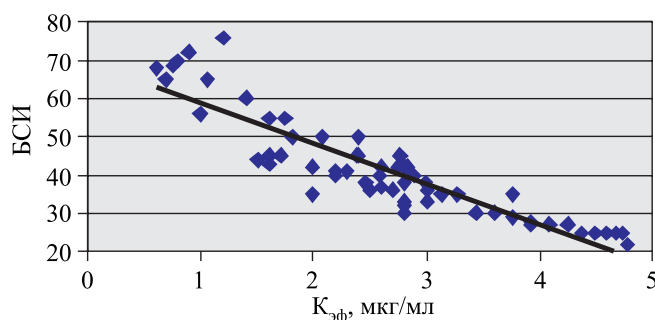


Рис. 6. Корреляционная связь между БСИ и  $K_{эф}$  пропофола в период индукции:  $r = -0,88$  ( $p < 0,001$ )

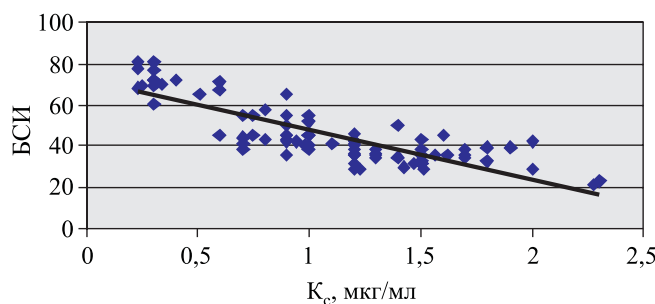
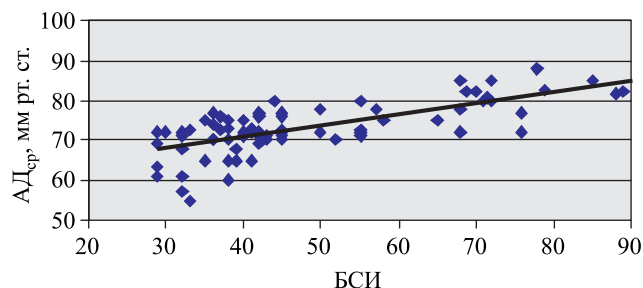


Рис. 7. Корреляционная связь между БСИ и  $K_c$  пропофола в период индукции:  $r = -0,85$  ( $p < 0,001$ )



**Рис. 8.** Корреляционная связь между  $AD_{cp}$  и БСИ в период индукции:  $r = 0,79$  ( $p < 0,001$ )

Наличие тесных корреляционных связей подтвердило правомочность использования  $AD_{cp}$  в качестве входного сигнала для СРОС, регулирующей глубину общей анестезии, и продемонстрировало возможность обеспечить с помощью такой СРОС индивидуализацию периода индукции.

Проанализировали эффективность СРОС как способа индивидуализировать общую анестезию в течение всего пособия и отдельных его периодов. Дозировки фентанила обеспечивали его  $K_{эф}$  от 1,2 до 4,4 нг/мл – достаточные для достижения анальгетического компонента общей анестезии.

В предперфузионный и в постперфузионный период операций СРОС обеспечила в достаточной степени стабильное поддержание уровня  $AD_{cp}$ . Средний уровень отклонения измеренного и заданного  $AD_{cp}$  составил на этих этапах  $12 \pm 2\%$ . После начала работы СРОС БСИ снижался на 30 ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнем, зарегистрированным у пациентов в состоянии бодрствования. На этапе интубации трахеи БСИ был на 23 ниже ( $p < 0,05$ ), чем при засыпании. В течение всех остальных предперфузионных этапов в процессе работы СРОС значения БСИ были ниже зарегистрированного при засыпании на 35–41 ( $p < 0,05$ ). В постперфузионный период уровень БСИ сохранялся на значительно меньшем уровне (на 7–28;  $p < 0,05$ ), чем при засыпании. На этапах пробуждения и экстубации БСИ начинал приближаться к уровню доиндукционного этапа. Между показателями БСИ на этапе засыпания и на этапе пробуждения отметили выраженную корреляционную зависимость:  $r = 0,7$  ( $p < 0,001$ ).

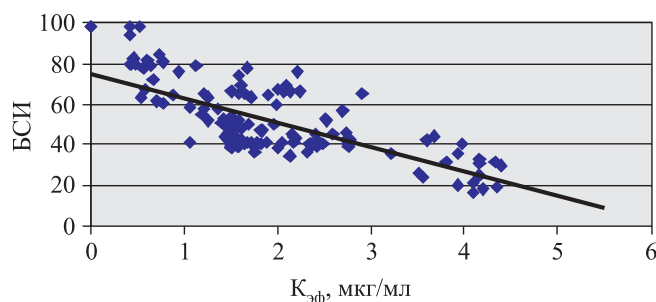
Во время засыпания больных и интубации трахеи динамика фармакокинетических показателей была типичной для периода насыщения. В начале работы СРОС  $K_{кр}$  превышала  $K_{эф}$  в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ) и  $K_c$  – в 7 раз ( $p < 0,05$ ); при этом  $K_{эф}$  была выше  $K_c$  в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). На этапе интубации трахеи  $K_{кр}$  и  $K_{эф}$  не отличались, однако  $K_{эф}$  была больше  $K_c$  в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Перед началом оперативного вмешательства значения всех трех концентраций были практически одинаковыми, приближаясь к так называемому «равновесному состоянию». После начала ноцицептивной стимуляции  $K_{кр}$  и  $K_{эф}$  существенно возраста-

ли. На всех наиболее травматичных этапах предперфузионного периода значения  $K_{кр}$  не отличались от значения фармакокинетического показателя на этапе интубации трахеи. Снижение  $K_{кр}$  и  $K_{эф}$  наблюдали на этапе хирургических манипуляций в полости перикарда и наложения кистных швов на аорту и правое предсердие. Однако уровень  $K_{эф}$  при этом не отличался от значений, характерных для этапов активной ноцицептивной стимуляции. Динамика  $K_c$  в предперфузионный период характеризовалась постепенным увеличением, а непосредственно перед началом ИК показатель проявлял тенденцию к снижению.

На этапах постперфузионного периода рассчитываемые концентрации пропофола были близки к значениям, характерным для завершающего этапа ИК. После прекращения ноцицептивной стимуляции и выключения СРОС концентрации пропофола начинали прогрессивно снижаться.  $K_{эф}$  при засыпании больных не отличалась от  $K_{эф}$  после прекращения ноцицептивной стимуляции и была идентична  $K_c$  на этом этапе.

Динамика БСИ. После начала работы СРОС (этап 2) БСИ снижался на 27 по сравнению с уровнем, зарегистрированным у пациентов в состоянии бодрствования ( $p < 0,05$ ). На этапе интубации трахеи (этап 3) БСИ был на 28,1 ниже ( $p < 0,05$ ), чем при засыпании. В течение всех остальных предперфузионных этапов (этапы 4–8) в процессе работы СРОС значения БСИ были ниже ( $p < 0,05$ ) зарегистрированного при засыпании на 34–38,7. Следует отметить отчетливое уменьшение БСИ между этапами «введение гепарина» и «канюляция аорты» с одновременным уменьшением значений  $K_{эф}$  пропофола, что можно связать с тем, что СРОС автоматически уменьшала скорость введения пропофола в ответ на увеличение свободной фракции анестетика после введения гепарина. В постперфузионный период (этапы 13–16) уровень БСИ сохранялся на значительно меньшем уровне (на 5–26;  $p < 0,05$ ), чем при засыпании. На этапах 17 и 18 БСИ начинал приближаться к уровню этапа 1.

Закономерная тесная обратная корреляционная взаимосвязь между БСИ и  $K_{эф}$  пропофола полностью подтвердилась в выделенной группе больных (рис. 9).

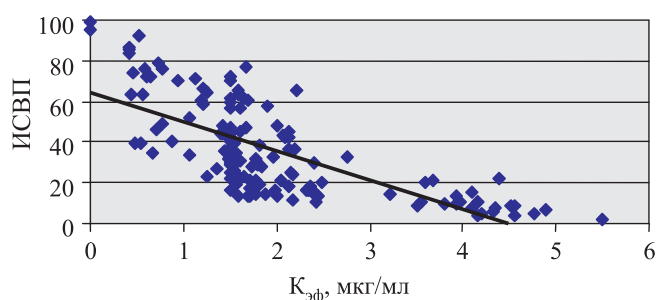


**Рис. 9.** Корреляционная связь между показателем БСИ и  $K_{эф}$  пропофола:  $r = -0,76$  ( $p < 0,001$ )

**Слуховые вызванные потенциалы ЭЭГ.** На этапе интубации трахеи (этап 3) ИСВП был на 12,1 ниже ( $p < 0,05$ ), чем при засыпании. В течение всех остальных предперфузионных этапов (этапы 4–8) в процессе работы СРОС значения ИСВП были ниже ( $p < 0,05$ ) зарегистрированного при засыпании на 31,5–5,9. Так же как и БСИ, индекс отчетливо уменьшался между этапами 8 и 9.

В постперфузионный период (этапы 12–16) уровень ИСВП сохранялся на значительно меньшем уровне (на 21,9–17,9;  $p < 0,05$ ), чем при засыпании. На этапах 17 и 18 ИСВП начинал приближаться к уровню этапа 1.

Так же как БСИ, индекс ИСВП во время работы СРОС находился в тесной обратной корреляционной связи с  $K_{эф}$  пропофола (рис. 10).



**Рис. 10.** Корреляционная связь между показателем ИСВП и  $K_{эф}$  пропофола:  $r = -0,72$  ( $p < 0,001$ )

**Кортизолемиа.** Средний уровень кортизолемии в течение оперативных вмешательств статистически значимо не менялся по сравнению с исходом (табл. 1). После индукции отмечали тенденцию ( $p > 0,05$ ) к снижению показателя, после начала операции – к повышению. Во время гипотермического ИК содержание кортизола несколько снижалось ( $p > 0,05$ ), а затем вновь проявляло тенденцию к повышению. На завершающих этапах операции и анестезии уровень кортизола проявлял тенденцию к повышению, однако отличие от исхода не достигало степени статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

Развернутое изучение БСИ и ИСВП ЭЭГ, характеризующих адекватность общей анестезии, подтвердило высокую эффективность анестезиологической защиты, обеспечиваемой СРОС. Интерес представило наличие тесных корреляционных связей между независимо регистрируемыми ЭЭГ-показателями и  $K_{эф}$  пропофола, рассчитываемой СРОС. Определение уровня кортизолемии не выявило признаков чрезмерной активизации гипофизарно-надпочечниковой системы в ходе хирургической операции и последующей ранней активизации больных после проведения анестезии с помощью СРОС.

Качество периода послеоперационного пробуждения также является клиническим критерием адекватности общей анестезии. Временные характеристики периода послеоперационного пробуждения представлены в табл. 2.

Таблица 1

**Показатели адекватности общей анестезии с помощью СРОС (n = 29)**

Показатели	БСИ	ААІ	$K_{эф}$ пропофола, мкг/мл	$K_{эф}$ фентанила, нг/мл	Содержание кортизола, нмоль/л
До индукции (1)	97,6 ± 1,2	89,8 ± 1,7	0	0	495 ± 95,6
Сон (2)	70,3 ± 2,1	44,3 ± 2,1	1,7 ± 0,04	1,96 ± 0,01	–
Интубация (3)	42,2 ± 0,8 <sup>#</sup>	32,2 ± 2,5 <sup>#</sup>	2,6 ± 0,24 <sup>#</sup>	3,99 ± 0,01	–
Кожный разрез (4)	42,8 ± 1,3 <sup>#</sup>	26,6 ± 1,4 <sup>#</sup>	2,4 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,98 ± 0,01	–
Стернотомия (5)	37,4 ± 2,4 <sup>#</sup>	15,8 ± 1,1 <sup>#</sup>	2,85 ± 0,14 <sup>#</sup>	1,87 ± 0,02	385 ± 54,2
Перикардотомия (6)	38,2 ± 2,1 <sup>#</sup>	14,4 ± 1,4 <sup>#</sup>	2,74 ± 0,13 <sup>#</sup>	1,83 ± 0,01	472 ± 94,3
Кисет на аорту (7)	38,1 ± 1,8 <sup>#</sup>	14,1 ± 0,7 <sup>#</sup>	3,39 ± 0,2 <sup>#</sup>	1,72 ± 0,02	–
Введение гепарина (8)	36,4 ± 1,4 <sup>#</sup>	14,3 ± 0,5 <sup>#</sup>	2,8 ± 0,11 <sup>#</sup>	1,68 ± 0,02	–
Канюляция аорты (9)	32,4 ± 1,1 <sup>#*</sup>	11,1 ± 0,8 <sup>#*</sup>	2,4 ± 0,07 <sup>#*</sup>	1,68 ± 0,02	–
Начало ИК (10)	38,6 ± 2,1 <sup>#</sup>	12,8 ± 1,1 <sup>#</sup>	2,3 ± 0,12 <sup>#</sup>	1,67 ± 0,01	–
Стоп ИК (11)	41,5 ± 2,1 <sup>#</sup>	22,4 ± 0,5 <sup>#</sup>	1,5 ± 0,01	1,35 ± 0,01	351 ± 81,2
Деканюляция аорты (12)	44,5 ± 1,1 <sup>#</sup>	26,4 ± 1,3 <sup>#</sup>	1,5 ± 0,01 <sup>#</sup>	1,27 ± 0,01	475 ± 114,7
Прошивание грудины (13)	45,7 ± 2,1 <sup>#</sup>	24,5 ± 1,7 <sup>#</sup>	1,95 ± 0,1 <sup>#</sup>	1,21 ± 0,01	–
Сведение грудины (14)	47,3 ± 1,7 <sup>#</sup>	25,4 ± 0,3 <sup>#</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>#</sup>	1,15 ± 0,01	–
Кожные швы (15)	61,5 ± 3,1 <sup>#</sup>	38,4 ± 0,2 <sup>#</sup>	1,8 ± 0,07 <sup>#</sup>	1,1 ± 0,02	–
Конец операции (16)	65,7 ± 1,9 <sup>#</sup>	54 ± 2,2	1,75 ± 0,01 <sup>#</sup>	1,1 ± 0,02	–
Пробуждение (17)	84,8 ± 2,2	59,2 ± 3,1	0,7 ± 0,01 <sup>#</sup>	1 ± 0,02	–
Экстубация (18)	94,5 ± 2,3	84,3 ± 3,4	0,5 ± 0,03 <sup>#</sup>	1 ± 0,03	625 ± 84,2

Примечание: <sup>#</sup> – достоверность отличий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом сна, <sup>\*</sup> – достоверность отличий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом введения гепарина



Таблица 2

**Характеристики периода пробуждения  
(n = 210, M ± m)**

Показатель	Значение
Временной интервал от прекращения инфузии до пробуждения, мин	11,4 ± 0,91
экстубации трахеи, мин	39,9 ± 1,1
Конец операции – экстубация трахеи, мин	33,2 ± 1,4
Пробуждение – экстубация трахеи, мин	29,5 ± 1,5
Активизация в операционной, % наблюдений	95,1

Из 210 больных с тяжестью исходного состояния, соответствующей I–III ФК NYHA, у которых СРОС применяли в течение всего пособия, экстубацию трахеи в операционной выполнили в подавляющем большинстве наблюдений. Ни в одном из наблюдений не отметили выраженной постмедикации, препятствовавшей ранней активизации. Антагонисты опиоидов не применяли. Активизированные пациенты не предъявляли жалоб на выраженные болевые ощущения. Целенаправленный опрос о возможных эпизодах интраоперационного пробуждения таких эпизодов не выявил. Реинтубаций трахеи в связи с постмедикацией не было.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, развернутый анализ доступных объективных показателей адекватности общей анестезии и клинических критериев качества послеоперационного пробуждения, продемонстрировал полную правомочность разработанной СРОС для введения пропофола, как методического подхода к индивидуализации анестезиологического пособия. Полагаем, что анестезиологические СРОС для введения пропофола должны стать в операционной таким же обычным компонентом технического оснащения, как сложные аппараты искусственной

вентиляции легких, искусственного и вспомогательного кровообращения, сложные программно-управляемые системы для инфузионной терапии. СРОС, вводящая пропофол, выполняет роль искусственной антиноцицептивной системы и надежно обеспечивает индивидуализированную подачу анестетика, необходима не только пациенту. Такая система, принимая на себя управление процессом поддержания общей анестезии, способна выполнять функцию своеобразного «автопилота», сохранить умственный и психоэмоциональный потенциал врача для адекватного реагирования в сложных клинических ситуациях.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Магилевец В.М., Козлов И.А., Шариков А.В., Фирсов В.В.* Автоматическое поддержание нервно-мышечного блока при операциях с искусственным кровообращением и трансплантациях донорской почки // Трансплантология и искусственные органы. 1997. № 1–2. С. 71–76.
2. *Маркин С.М., Козлов И.А.* Новый общий анестетик ультракороткого действия пропофол // Анестезиология и реаниматология. 1994. № 6. С. 49–53.
3. *Kenny G.N.C., Mantzaridis H.* Closed-loop control of propofol anaesthesia // Br. J. Anaesth. 1999. Vol. 83 (2). P. 223–228.
4. *Kazama T., Ikeda K., Morita K.* Comparison of the effect-site  $k_{eos}$  of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients // Anesthesiology. 1999. Vol. 90 (6). P. 1517–1527.
5. *Morita K., Kazama T., Sato S., Ikeda K.* Effect sites of intravenous anaesthetic agents // On the study and practice of intravenous anaesthesia / Ed. Jaap Vuyk, Frank Engbers and Sandra Groen-Mulder, Kluwer Academic Publishers. 2000. P. 27–43.
6. *Pavlin J.D., Souter K.J., Hong J.Y. et al.* Effects of bispectral index monitoring on from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center // Anesthesiology. 2005. Vol. 102. P. 566–573.
7. *Schuttler J., Ihmsen H.* Population pharmacokinetics of propofol // Anesthesiology. 2000. Vol. 92. P. 727–738.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Кутепов Д.Е.<sup>1</sup>, Пасечник И.Н.<sup>2</sup>, Миронов Н.П.<sup>1</sup>, Цыганков Е.В.<sup>1</sup>, Попов А.В.<sup>1</sup>,  
Морохова О.К.<sup>1</sup>, Стеблецов С.В.<sup>1</sup>, Коцеланова Э.Ю.<sup>1</sup>, Вершинина М.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, Москва

В исследование было включено 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин) в возрасте от 41-го до 77 лет (средний возраст –  $59,7 \pm 4,2$  года) с гепаторенальным синдромом 2-го типа. Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам первой группы ( $n = 15$ ) проводили медикаментозную терапию, пациентам второй группы ( $n = 12$ ) проводили медикаментозную терапию и гемодиализацию и пациентам третьей группы ( $n = 7$ ) – дополнительно МАРС-терапию. Полученные результаты показали, что комбинированное лечение с использованием МАРС позволяет достигнуть положительных результатов в терапии пациентов с гепаторенальным синдромом 2-го типа.

*Ключевые слова:* печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, гемодиализация, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система

## CLINICAL EFFICACY OF ALBUMIN DIALYSIS THERAPY FOR PATIENTS WITH HEPATORENAL SYNDROME

Kutepov D.E.<sup>1</sup>, Pasechnik I.N.<sup>2</sup>, Mironov N.P.<sup>1</sup>, Tsygankov E.V.<sup>1</sup>, Popov A.V.<sup>1</sup>,  
Morochova O.K.<sup>1</sup>, Stebletsov S.V.<sup>1</sup>, Kotselapova E.Y.<sup>1</sup>, Vershinina M.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Institution «Clinical hospital № 1», of Administrative department of President of RF, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Institution «Training-scientific medical centre», of Administrative department of President of RF, Moscow

34 patients (23 male, 11 female) in the age of 41–77 years (mean age  $59,7 \pm 4,2$  years) with 2 type hepatorenal syndrome were included in the study. All patients were divided in 3 groups. The 1st group ( $n = 15$ ) was treated by medical treatment, the 2nd group ( $n = 12$ ) was treated by medical treatment and hemodiafiltration and the 3rd group ( $n = 7$ ) – combined treatment with MARS therapy. Outcomes showed that combined therapy with addition of MARS provides positive results in treatment of the patients with 2 type hepatorenal syndrome.

*Key words:* liver failure, hepatorenal syndrome, hemodiafiltration, Molecular Adsorbent Recirculating System

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество больных с заболеваниями печени остается стабильно высоким. Основной причиной смерти пациентов с этой патологией является печеночная недостаточность (ПечН) [1–3]. Пристального внимания заслуживает развитие у больных ПечН почечной дисфункции, возникновение которой сопровождается нараста-

нием явлений интоксикации и ухудшает прогноз заболевания. Для обозначения этого состояния в литературе используется термин гепаторенальный синдром (ГРС). Гепаторенальный синдром – тяжелое осложнение, возникающее у пациентов с ПечН и портальной гипертензией и характеризующееся клиническими проявлениями почечной недостаточности (ПН). Чаше ГРС развивается при хронической

Статья поступила в редакцию 29.06.09 г.

**Контакты:** Кутепов Дмитрий Евгеньевич, к. м. н., ординатор отделения МЭМЛ. Тел. (495) 441-30-74, e-mail: unc@pmc.ru

ПечН (ХПечН), хотя возможно его возникновение и при фульминантной ПечН [4].

Первое описание ПН, связанное с циррозом печени, относится к XIX веку, однако термин ГРС впервые был использован Helving F.C. и Schutz C.B. в 1932 году для описания симультанной почечной и печеночной недостаточности [5].

По литературным данным, ГРС встречается у 10% пациентов, госпитализированных по поводу ЦП и асцита, и может формироваться примерно у 18% пациентов с декомпенсацией ЦП в течение первого года и достигает 39% к пятому году течения заболевания [10]. Частой причиной формирования ГРС является спонтанный бактериальный перитонит (около 30%) [19]. У ряда пациентов ГРС может возникнуть даже при компенсированной форме ПечН на фоне одного или нескольких предрасполагающих факторов, таких как бактериальная инфекция или сепсис (57%), высокообъемный парацентез (15%) и желудочно-кишечное кровотечение (36%), а также на фоне применения нефротоксичных препаратов или интенсивного использования диуретиков [5].

В 1994 году на согласительной конференции Международного клуба асцита было предложено следующее определение гепаторенального синдрома: «ГРС – это клиническое состояние, развивающееся у больных с хроническими заболеваниями печени, с выраженной ПечН и портальной гипертензией, а также характеризующееся нарушением функции почек, артериального кровообращения и активности эндогенной вазоактивной системы. В почках развивается выраженное сужение сосудов, приводящее к снижению уровня гломерулярной фильтрации. Во внепеченочном кровотоке преобладает артериальная вазодилатация, ведущая к сокращению общего сосудистого сопротивления и артериальной гипотонии» [6]. Важно подчеркнуть, что диагноз ГРС правомочен только у больных с тяжелыми заболеваниями печени при отсутствии других причин для ПН. В настоящее время ГРС рассматривают как функциональное расстройство, поскольку нет характерного для него морфологического субстрата. При трансплантации почек больным хронической ПН от доноров с ГРС функция пересаженных почек восстанавливалась [11].

В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза в настоящее время различают два типа ГРС. Для ГРС 1-го типа характерно острое начало и прогрессивное ухудшение функции почек. Данный тип ГРС характеризуется быстро нарастающей ПН, при которой уровень креатинина сыворотки крови превышает 225 мкмоль/л или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается до 20 мл/мин и меньше в течение 2 недель. Течение ГРС 1-го типа имеет плохой прогноз, смертность составляет 80% в течение 2 недель от комбинации

печеночной и ПН. Развитие ГРС 2-го типа обычно регистрируют у больных с тяжелым асцитом, рефрактерным к диуретикам, ПН при этом развивается медленно. В среднем выживаемость у пациентов с ГРС 2-го типа составляет 50 и 20% в течение 5 месяцев и 1 года соответственно [7, 17]. Лабораторными критериями ГРС 2-го типа являются уровень креатинина сыворотки крови выше 150 мкмоль/л или уровень СКФ менее 40 мл/мин.

Медикаментозная терапия (МТ) при ГРС в большинстве случаев малоэффективна. Целью МТ является попытка обратного развития ГРС или улучшения функции почек. Все лечебные мероприятия, направленные на определенные звенья патогенеза ГРС, обладают различной степенью эффективности. Большинство лекарственных препаратов, используемых в терапии ГРС, имеют цель улучшить гемодинамику и усилить почечный кровоток.

Поэтому для коррекции почечной функции были предложены экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ) – гемодиализ (ГД), гемофильтрация (ГФ) и гемодиофильтрация (ГДФ). Роль ГД, ГФ и ГДФ, т. е. заместительной почечной терапии, в лечении ПН, осложняющей течение ПечН, получает противоречивые оценки. При использовании этих методов для лечения ГРС отмечено большое количество осложнений, особенно при применении ГД [13]. В последнее время для лечения ПечН широко применяется молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС) – альбуминовый диализ. В основе методики МАРС лежит концепция диализа и сорбции, а также применение альбумина в качестве диализата, что дает возможность селективного удаления альбуминсвязанных токсинов (желчные кислоты, ароматические аминокислоты, жирные кислоты), которые не удаляются в процессе ГД и ГФ, что позволяет замещать детоксикационную функцию печени [16, 20]. При комбинации монитора МАРС с аппаратом «искусственная почка» удаляются водорастворимые токсины. Таким образом, альбуминовый диализ (МАРС) используется для создания условий для регенерации гепатоцитов путем удаления токсических соединений и используется как мост для трансплантации печени или для спонтанного восстановления функции печени [17].

В литературе имеются сведения, что включение в программу лечения больных ГРС 1-го типа альбуминового диализа приводило к улучшению почечной функции и снижению внутрибольничной летальности [17].

В ФГУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ лечение пациентов с ПечН с использованием МАРС проводится с 2002 года. У части пациентов с декомпенсацией ХПечН были отмечены признаки ГРС 2-го типа, в связи с чем МТ на ранних этапах для купирования клинико-лабораторных

признаков ГРС была включена ГДФ, в последующем – методика МАРС.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы было изучение эффективности альбуминового диализа у больных ГРС 2-го типа в сравнении с другими методами лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин) в возрасте от 41 года до 77 лет (средний возраст –  $59,7 \pm 4,2$  года). Все пациенты на момент включения в исследование имели клиничко-лабораторные признаки декомпенсации ХПечН. ГРС 2-го типа был диагностирован на основе критериев, предложенных Международным Асцит-клубом в 1996 году. Все пациенты были разделены на группы. Пациентам первой группы ( $n = 15$ ) проводили МТ, пациентам второй группы ( $n = 12$ ) – МТ в комбинации с ГДФ и пациентам третьей группы ( $n = 7$ ) – МТ дополнили МАРС-терапией.

Всем пациентам с момента поступления в стационар проводилась МТ, направленная на купирование декомпенсации ХПечН и ПН. МТ включала назначение гепатотропных препаратов, снижение уровня аммиака в крови, деконтаминацию кишечника. Инфузионная терапия, основанная на введении растворов кристаллоидов и альбумина, была направлена на компенсацию гиповолемии, стабилизацию гемодинамики и восстановление функции почек.

Для проведения ГДФ использовался аппарат Prisma (Gambro, Швеция) с комплектом Prisma M100 Set (AN 69). Для замещения удаляемого фильтрата и диализа использовались стерильные пакетированные растворы фирмы Gambro (Швеция). Скорость кровотока составляла 120–150 мл/мин. Объем субституата и эффлюента зависел от темпа диуреза и степени гипергидратации. Количество процедур ГДФ – 62 (в среднем 5,2 сеанса ГДФ на 1 пациента), продолжительностью от 12 до 48 часов.

МАРС-терапия проводилась на аппарате «искусственная почка F-4008E» (Fresenius, Германия) и мониторе МАРС (Gambro, Швеция). Скорость кровотока составляла 150–200 мл/мин, альбуминового диализата – 150–200 мл/мин. Объем ультрафильтрации определялся степенью гипергидратации.

Было выполнено 25 сеансов МАРС (в среднем 3,6 сеанса МАРС на 1 пациента) продолжительностью от 4 до 15 часов.

Эффективность терапии оценивалась по динамике изменения основных клиничко-лабораторных показателей ХПечН и ГРС 2-го типа. Контролировали показатели гемодинамики: измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту

сердечных сокращений (ЧСС). По общепринятым формулам рассчитывали среднее артериальное давление (САД).

Пробы крови для лабораторного контроля исследуемых показателей брали при поступлении больного в стационар (до начала лечения) и на 8–10-е сутки проводимой терапии. Летальность оценивали на 30-й день поступления в стационар.

Полученные результаты обработаны статистически. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую ( $M$ ) и среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по  $t$ -критерию Стьюдента. Изменения считались достоверными, если величина  $p$  не превышала 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных больных в клиничко-картине до начала лечения наблюдали признаки декомпенсации ХПечН: адинамия, спутанность сознания, желтушность кожных покровов, тремор рук, снижение артериального давления, увеличение ЧСС. Одновременно регистрировали явления ПН: снижение СКФ, отеки. В лабораторных показателях отмечалась гипопротейнемия, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, гиперферментемия (увеличение активности аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), увеличение в плазме крови уровня креатинина, мочевины и гипонатриемия. Все пациенты относились к классу С (по Child-Pugh).

Результаты МТ (1-я группа) не приводили к видимому улучшению в состоянии пациентов. Уровень общего белка и альбумина оставался на низких цифрах, несмотря на инфузию свежесзамороженной плазмы и раствора альбумина (табл.). Нарушение белково-синтетической функции печени было обусловлено сохраняющимся повреждающим воздействием большого спектра токсических веществ, образующихся при ПечН. Концентрации мочевины и креатинина в плазме крови существенно превышали нормальные значения. Электролитный состав крови также не претерпел существенных изменений, сохранялась гипонатриемия. Значимое изменение СКФ в процессе лечения не происходило, и данное значение практически оставалась на исходном уровне (табл.). Выживаемость в течение 30 суток составила 20%. При прекращении медикаментозной терапии, а иногда и во время ее проведения, в связи с нарастанием явлений интоксикации возникла необходимость использования ЭМЛ.

У пациентов второй группы, где в комплекс лечения была включена ГДФ, отмечалось улучшение общего состояния: снижалась степень ПЭ, уменьшались симптомы интоксикации. На 8–10-е сутки



Таблица

**Динамика некоторых показателей гомеостаза у пациентов ГРС 2-го типа при использовании различных методов лечения**

Показатель	Норма	До лечения	8–10-е сутки
1-я группа			
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	48,4 ± 0,4*	49,8 ± 0,7*
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	24,5 ± 1,1*	25,1 ± 1,1*
Общий билирубин, мкмоль/л	9,6 ± 1,0	330,9 ± 20,5*	330,9 ± 20,5*
Креатинин, мкмоль/л	70,4 ± 6,9	370,8 ± 6,6*	346,1 ± 8,4*
Мочевина, ммоль/л	5,4 ± 0,5	23,6 ± 0,9*	21,9 ± 0,9*
Натрий, ммоль/л	143,5 ± 1,6	130,2 ± 0,7*	131,7 ± 0,8*
САД, мм рт. ст.	85,1 ± 5,6	64,3 ± 1,1*	64,3 ± 1,1*
СКФ, мл/мин	100,2 ± 2,7	29,6 ± 0,6*	29,5 ± 0,6*
Шкала MELD, баллы	1,7 ± 0,4	31,4 ± 1,1*	30,4 ± 1,2*
2-я группа			
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	48,2 ± 0,5*	51,4 ± 0,6*
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	23 ± 0,9*	26,3 ± 0,9*
Общий билирубин, мкмоль/л	9,6 ± 1,0	312,2 ± 31,4*	220,3 ± 22,1*#
Креатинин, мкмоль/л	70,4 ± 6,9	376,7 ± 3,9*	167,5 ± 5,3*#
Мочевина, ммоль/л	5,4 ± 0,5	24,2 ± 0,6*	10,1 ± 0,5*#
Натрий, ммоль/л	143,5 ± 1,6	129,2 ± 0,7*	134,7 ± 0,7*#
САД, мм рт. ст.	85,1 ± 5,6	65,7 ± 1,5*	73,7 ± 1,7*#
СКФ, мл/мин	100,2 ± 2,7	28,1 ± 1,0*	31 ± 1,5*
Шкала MELD, баллы	1,7 ± 0,4	31,8 ± 1,3*	25,3 ± 1,3*#
3-я группа			
Общий белок, г/л	70,4 ± 6,4	47,4 ± 0,6*	53 ± 0,9*#
Альбумин, г/л	35,1 ± 3,1	23,7 ± 0,8*	28,6 ± 1,1*#
Общий билирубин, мкмоль/л	9,6 ± 1,0	341,1 ± 68,5*	187,2 ± 30,1*#
Креатинин, мкмоль/л	70,4 ± 6,9	389,4 ± 5,6*	135 ± 3,5*#
Мочевина, ммоль/л	5,4 ± 0,5	24,6 ± 1,6*	7,6 ± 0,5*#
Натрий, ммоль/л	143,5 ± 1,6	129,1 ± 0,9*	140 ± 0,5*#
САД, мм рт. ст.	85,1 ± 5,6	66 ± 2,3*	80 ± 1,6*#
СКФ, мл/мин	100,2 ± 2,7	28,3 ± 1,6*	35,4 ± 2,4*#
Шкала MELD, баллы	1,7 ± 0,4	34 ± 2,6*	23,6 ± 2,2*#

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с нормальными значениями; # –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными; ■ –  $p < 0,05$  в сравнении с аналогичным показателем других групп

происходило достоверное снижение уровня общего билирубина, креатинина, мочевины и  $Na^+$  в плазме крови (табл.). У пациентов, которым проводили ГДФ, регистрировали достоверное увеличение альбумина и общего белка с  $23 \pm 0,9$  до  $26,3 \pm 0,9$  г/л и  $48,2 \pm 0,5$  до  $51,4 \pm 0,6$  г/л. Показатели САД имели тенденцию к увеличению и достигли  $73,7 \pm 1,7$  мм рт. ст. к 8–10-м суткам динамического наблюдения ( $p < 0,05$ ). На фоне проводимой терапии СКФ увеличилась до  $31 \pm 1,5$  мл/мин ( $p > 0,05$ ). Выживаемость в данной группе составила 33%. Таким образом, комплексное лечение ГРС у больных с ПечН с включением ГДФ оказывает положительное влияние на течение болезни и почечную функцию и сопровождается снижением уровня креатинина и мочевины в крови.

У пациентов третьей группы, где МТ сочеталась с применением МАРС-терапии, кроме улучшения общего состояния и снижения ПЭ наблю-

дали улучшение синтетической функции печени. На 8–10-е сутки отмечали достоверное возрастание по сравнению с исходными значениями уровня общего белка и альбумина, снижалось содержание билирубина. Одновременно наблюдали уменьшение концентрации в плазме креатинина и мочевины, нормализацию содержания  $Na^+$ . У пациентов 3-й группы было отмечено достоверное увеличение САД с  $66 \pm 2,3$  мм рт. ст. до  $80 \pm 1,6$  мм рт. ст. СКФ возрастала с  $28,3 \pm 1,6$  мл/мин до  $35,4 \pm 2,4$  мл/мин ( $p < 0,05$ ). Выживаемость пациентов с ГРС 2-го типа в течение 30 суток составила 43%.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время ГРС является серьезной проблемой в лечении пациентов с декомпенсацией ХПечН из-за высокой смертности. Использование вазопрессоров или трансъюгулярного внутрипече-

ночного портосистемного шунта увеличивает выживаемость у данной категории пациентов. Однако положительные результаты могут быть получены в том случае, если уровень билирубина не превышает 255 мкмоль/л и количество баллов по Child-Pugh не больше 12 [8]. По данным Salerno et al. (2007), высокий уровень билирубина и высокое значение баллов по Child-Pugh являются факторами, определяющими прогноз, и коррелируют со смертностью среди пациентов с ЦП и асцитом.

Как показали наши исследования, у пациентов, которым проводилась только МТ (1-я группа), сохранялись высокие значения билирубинемии и азотемии в течение всего периода наблюдения. Клинические признаки ГРС у пациентов первой группы на фоне МТ сохранялись в течение всего периода наблюдения.

Во второй группе, где в комплекс лечения была включена ГДФ, отмечалось улучшение общего состояния пациентов: снижение степени энцефалопатии и интоксикации. Улучшению клинической картины соответствовала положительная динамика биохимических показателей крови. При использовании ГДФ у пациентов с ГРС 2-го типа положительные эффекты были обусловлены удалением из организма низко- и среднемолекулярных веществ (водорастворимые токсические вещества), что приводит к уменьшению интоксикации и улучшению биохимических показателей, в первую очередь уремических токсинов. Увеличение концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови связано с тем, что в состав стандартного замещающего раствора для ГДФ был включен раствор альбумина. Это в конечном итоге повлияло на содержание альбумина в крови. Однако высокомолекулярные токсические вещества во время ГДФ не подлежат элиминации, что в условиях ПечН может иметь отрицательные последствия, так как это может сохранять повреждающее воздействие на гепатоциты и тормозить процессы регенерации гепатоцитов.

Представляется актуальным обсудить, с чем связан эффект альбуминового диализа. Как уже было отмечено выше, патогенез ГРС многофакторный, однако в основе процесса лежат три преобладающих компонента: гемодинамические изменения, приводящие к снижению почечного кровотока, активация симпатической нервной системы и усиление синтеза гуморальных и почечных вазоактивных медиаторов, таких как ангиотензин II, эндотелин и лейкотриены [4, 8]. Исходом данного процесса является гиперазотемия, водно-электролитные нарушения, что имело место и у наблюдаемых нами пациентов. Эффекты МАРС-терапии объясняются двумя основными механизмами. С одной стороны, происходит увеличение САД, и соответственно улучшаются системная гемодинамика и почечная

микроциркуляция. Кроме того, сообщается, что при проведении альбуминового диализа происходит эффективное удаление широкого спектра токсических веществ (водорастворимые и альбуминсвязанные), в том числе и вазоактивных веществ, неблагоприятно влияющих на распределение кровотока в органах и тканях [14, 18].

Для оценки тяжести состояния пациента и прогноза заболевания при ПечН использовалась шкала MELD [15]. Важно отметить, что она используется как при ОПечН, так и при ХПечН, вне зависимости от причины печеночной дисфункции [9, 12]. В системе MELD не учитывается наличие энцефалопатии и асцита, но включаются три лабораторных показателя и данные об этиологии цирроза печени при его наличии:

$$\text{MELD (в баллах)} = 10 \cdot 0,957 \cdot \log_e[\text{креатинин мг/дл}] + 0,378 \cdot \log_e[\text{билирубин мг/дл}] + 1/120 \cdot \log_e[\text{протромбиновое время}] + 0,643 \cdot \text{этиология цирроза} [0 - \text{алкоголь, холестаза}, 1 - \text{другая этиология}].$$

В нашем исследовании при поступлении тяжесть состояния больных ПечН с ГРС по шкале MELD составила от  $31,4 \pm 1,1$  до  $34 \pm 2,6$  балла (табл.). Вероятность смертельного исхода в течение 30 суток равнялась 87,5%. При оценке на 8–10-е сутки от начала лечения у больных 1-й группы тяжесть состояния по шкале MELD достоверно не изменилась и равнялась  $30,4 \pm 1,2$  балла, во 2-й группе наблюдали снижение этого показателя до  $25,3 \pm 1,3$  балла ( $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными) (риск смертельного исхода в течение 30 суток – 55,6%). В группе, где проводилась МАРС-терапия, отмечалось достоверное снижение MELD до  $23,6 \pm 2,2$  балла.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно отметить, что неэффективность консервативного лечения ГРС при ПечН является показанием к включению ЭМЛ в комплекс терапевтических мероприятий. МАРС-терапия у пациентов с декомпенсацией ХПечН, осложненной ГРС, наиболее эффективна и безопасна. Применение МАРС приводит к улучшению лабораторных показателей функции печени и почек, к стабилизации гемодинамики. В конечном итоге это отражается в виде более выраженного снижения баллов по шкале MELD. Таким образом, включение МАРС в терапию пациентов с данной патологией может способствовать снижению летальности в группе пациентов с ГРС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ивашкин В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести, 2005. 536 с.

2. *Пасечник И.Н., Кутенов Д.Е.* Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: МИА, 2009. 240 с.
3. *Хазанов А.И., Плюскин С.В., Васильева А.П. и соавт.* Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы // Рос. журнал гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. 2008. № 2. С. 18–27.
4. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 864 с.
5. *Angeli P., Merkel C.* Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. P. 93–103.
6. *Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al.* Definition and Diagnostic Criteria of Refractory ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis // Hepatol. 1996. Vol. 23. P. 164–176.
7. *Arroyo V., Jimenez W.* Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Light and shadows in an important clinical problem // J. Hepatol. 2000. Vol. 32 (Suppl. 1). P. 157–170.
8. *Bresing K.A., Textor J., Perz J. et al.* Long term outcome after Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-shunt in nontransplant cirrhotics with hepatorenal syndrome a phase II study // Gut. 2000. Vol. 47. P. 288–295.
9. *Christensen E.* Prognostic models including Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores-where are we where should we go? // J. Hepatol. 2004. Vol. 41. P. 344–350.
10. *Dagher L., Moore K.* The hepatorenal syndrome // Gut. 2001. Vol. 49. P. 729–737.
11. *Davenport A.* Гепаторенальный синдром // IV Международная конференция «Акт. аспекты экстракорп. очищения крови в интенсив. тер.». М., 2004. С. 5–13.
12. *Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S. et al.* MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis // Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 353–358.
13. *Eckardt K-U., Frei U.* Reversibility of hepatorenal syndrome in an anuric patient with Child C cirrhosis requiring hemodialysis for 7 weeks. // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. P. 1063–1065.
14. *Ginés P., Guevara M., Arroyo V. et al.* Hepatorenal syndrome // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 1819–1827.
15. *Katoonizadeh A., Decaestecker J., Wilmer A. et al.* MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure // Liver Int. 2007. Vol. 27. P. 329–334.
16. *Mitzner S.T., Stange J., Klammt S. et al.* Improvement of Hepatorenal Syndrome With Extracorporeal Albumin Dialysis MARS: Result of a Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial. // Liver Transpl. 2000. Vol. 6. P. 277–286.
17. *Mitzner S.T., Klammt S., Perzynski P. et al.* Improvement of Multiple Organ Functions in Hepatorenal Syndrome During Albumin Dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System. // Ther. Apher. 2001. Vol. 5. P. 417–422.
18. *Salerno F., Gerbes A., Ginès P. et al.* Diagnosis, prevention, and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // Gut. 2007. Vol. 56. P. 1310–1318.
19. *Sort P., Navasa M., Arroyo V. et al.* Effect of plasma volume expansion on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 403–409.
20. *Stange J., Hassanein T.I., Mehta R. et al.* The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigation, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers // Artif. Organs. 2002. Vol. 26. P. 103–110.

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Сускова В.С., Емец В.И., Ермакова Л.П., Козлова М.Н., Сусков С.И., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Семеновский М.Л., Казаков Э.Н.

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

Проведенные исследования показали, что ранняя диагностика типа и степени иммунной дисфункции при подготовке к операции и появлении первых признаков полиорганной недостаточности и септических осложнений в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных явились обоснованием более ранней заместительной иммунокоррекции иммуномодуляторами цитокиновой природы и иммуноглобулинами для внутривенного введения. Это позволило повысить эффективность комплексной терапии послеоперационных осложнений и снизить летальность при операциях в условиях искусственного и вспомогательного кровообращения.

*Ключевые слова:* иммунодиагностика, полиорганная недостаточность, иммуномодуляторы, иммунокоррекция

## EARLY DIAGNOSIS OF IMMUNE DISTURBANCES AND ITS CORRECTION IN THE TREATMENT OF MULTIORGAN FAILURE AND SEPTIC COMPLICATIONS AFTER OPERATIONS WITH ARTIFICIAL AND ASSIST CIRCULATION

Suskova V.S., Emez V.I., Ermakova L.P., Kozlova M.N., Suskov S.I., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Semenovskiy M.L., Kazakov E.N.

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

The study has shown that early diagnosis of the type and degree of immune disturbances in preparation for the operation and the first signs of multiorgan failure and septic complications in the postoperative period in cardiac surgery patients were the rationale for the earlier substitution immunocorrection by immunomodulators of cytokine nature and intravenous immunoglobulin. It allowed increasing the efficiency of the treatment of postoperative complications and lower mortality after operations with artificial and assist circulation.

*Key words:* immunodiagnosis, multiorgan failure, immunomodulators, immunocorrection,

### ВВЕДЕНИЕ

Использование искусственного (ИК) и вспомогательного кровообращения (ВК) сделало возможным выполнение сложных кардиохирургических операций и трансплантацию органов, но одновременно повысило риск тяжелых септических осложнений

и полиорганной недостаточности (ПОН), проблема лечения которых до конца не решена и остается актуальной [2, 3, 14, 16, 18].

В результате многолетних исследований отечественных и зарубежных авторов [7, 10, 15, 17], в том числе накопленного в НИИТиЮ 20-летнего опыта

*Статья поступила в редакцию 15.06.09 г.*

**Контакты:** Сускова Виктория Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией иммунодиагностики и иммунокоррекции. Тел. (499) 196-26-61, e-mail: suskova@transplantol.ru



клинического и иммунологического мониторинга кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК и ВК [9, 10, 12], было выявлено развитие системного воспалительного ответа с типичной каскадной активацией первой линии иммунного надзора и одновременным угнетением антигенспецифического иммунитета, а также активация условнопатогенной флоры с реализацией феномена бактериальной транслокации уже во время и в ранние сроки после операции. Установлена прямая патогенетическая зависимость между развитием органной дисфункции, ПОН, септических осложнений, а также исхода их лечения от степени выраженности вторичного иммунодефицита [2, 5, 16].

Доказательство ведущей роли иммунной системы в развитии послеоперационных осложнений привело к общему признанию целесообразности фармакологической коррекции иммунных нарушений как в период дооперационной подготовки больных, так и при лечении гнойно-септических послеоперационных осложнений, которые удлиняют сроки госпитализации, увеличивают летальность и являются дополнительной весьма существенной статьей расходов для стационара [1, 2, 11, 17].

В последние годы нами разработана и внедрена в клиническую практику тактика поэтапного иммунологического обследования кардиохирургических больных, начиная с дооперационной подготовки и далее в послеоперационном периоде в динамике до и после кардиопульмональных обходов и ВАБК, а также коррекция иммунных дисфунк-

ций на основе индивидуального подбора иммуномодуляторов [12].

В настоящем исследовании анализируется возможность повышения эффективности лечения послеоперационных септических осложнений и ПОН за счет наиболее раннего выявления сопряженных клинико-иммунологических дисфункций в процессе подготовки к операции и в раннем послеоперационном периоде и своевременной коррекции иммунных нарушений при первых признаках осложнений.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ результатов проспективного контролируемого клинико-иммунологического обследования 280 кардиохирургических больных с ИБС, ревматическими пороками сердца (РПС) и сочетанной патологией (ИБС + РПС), поступивших на плановое хирургическое лечение в ФГУ «НИИТиИО Росмедтехнологий» в 2004–2008 гг., включал 170 больных, обследованных при подготовке к операции, и 110 больных в раннем послеоперационном периоде, осложненном развитием сепсиса и ПОН после ИК (табл. 1).

Как видно из табл. 1, группы больных с разной патологией сердца достоверно по возрасту, полу, степени сердечной недостаточности и функциональному классу стенокардии при обследовании до операции, а также по длительности ИК и развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде не отличались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

**Общая характеристика кардиохирургических больных, составивших основную группу наблюдения**

Показатели	ИБС M ± m (min–max)	РПС M ± m (min–max)	ИБС + РПС M ± m (min–max)	Всего M ± m (min–max)
Количество больных, n	67	80	23	170
Пол, n (%): муж. жен.	51 (76,9) 16 (23,1)	32 (40) 48 (60)	17 (72) 6 (28)	99 71
Возраст, лет	54 ± 5,7* (43–73)	56,3 ± 7,8* (30–80)	57,6 ± 6,8* (48–78)	56,1 ± 6,7* (30–78)
Степень сердечной недостаточности Функциональный класс стенокардии (по NYHA)	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*
Операция в условиях ИК, n	Реваскуляция миокарда (РМ) – 47	Протезирование клапанов (ПК) – 40	Сочетанная ПК+РМ операция – 23	110
Длительность ИК, мин	130 ± 9* (78–182)	123 ± 12* (67–162)	144 ± 15* (87–200)	132 ± 13* (67–200)
Осложнения (СПОН) – начало клинических проявлений п/о, сут – степень выраженности, сумм. бал SOFA	2,1 ± 0,3  11,7 ± 2,1	2,4 ± 0,3  10,5 ± 0,8	2,0 ± 0,8  12,0 ± 1,8	2,2 ± 0,4*  12,0 ± 1,6*

Примечание. \* –  $p > 0,05$

Объединяющим критерием для них стало развитие ПОН и/или гнойно-септических осложнений после операции в условиях искусственного кровообращения. Отдельную контрольную группу составили 30 здоровых доноров в возрасте 30–55 лет, а также группы сравнения (см. Результаты исследований).

Обследование больных включало проведение комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

- 1. Диагностика органной недостаточности** по балльной шкале SOFA [19]. Суммарный балл выше 10 свидетельствовал о наличии СПОН, менее 10 баллов – СПОД.
- 2. Диагноз сепсиса и септического шока** выставляли по критериям согласительной конференции American College of Chest physicians и Society of Critical Care Medicine [17].
- 3. Системный воспалительный ответ** оценивали по числу лейкоцитов, уровню С-реактивного белка методом турбометрии, полуколичественному тесту на прокальцитонин («BRAHMS PCT-Q», Германия) [13]. Рассчитывали лейкоцитарную формулу и лейкоцитарный индекс интоксикации [4].
- 4. Комплексное иммунологическое обследование** включало оценку клеточного, гуморального и фагоцитарного звена, цитокинового статуса, антимикробного и цитотоксического потенциала, поглотительной и оксидазной активности нейтрофилов. При оценке клеточного иммунитета проводили иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов с использованием МКАТ к дифференцировочным и активационным маркерам методом проточной лазерной цитофлюориметрии (Becton Coulter, Франция и «Сорбент», Россия) [8]. Состояние гуморального иммунитета оценивали по сывороточным уровням IgA, IgM, IgG, IgE, субклассов IgG<sub>1-4</sub> и ЦИК методом радиальной иммунодиффузии в геле и иммуноферментного анализа. Оценка функциональной активности фагоцитарно-макрофагальной системы проводили спектрофотометрическим методом и люминолзависимой хемилюминесценции в микропланшетном формате с использованием хемилуминометра LUCY2 (ANTHOS, Австрия). Сбор информации и ее обработку осуществляли с помощью пакета программ Lucy Soft и L2win. Оценка цитокинового статуса проводили методом иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин», СПб.) и новой Bio-Plex-технологии (Bio-Rad, USA) с использованием коммерческих тест-систем 11-Plex для определения сывороточного уровня цитокинов (IL1 $\beta$ , IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL10, IL12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) [7]. Всего было проведено 840 развернутых иммунологических анализов.

**5. Клиническая эффективность** применения иммуномодуляторов в комплексном лечении гнойно-септических послеоперационных осложнений оценивалась после курса препаратов по шкале SOFA, срокам пребывания в ОАР, частоте инфекционных осложнений, уровню летальности.

**6. Статистическая обработка результатов** проводилась с использованием прикладных программ Statistics 6 (StatSoft, USA). В случае нормального распределения количественных признаков подсчитывали среднее (M), ошибки средней (m) и среднеквадратические отклонения ( $\delta$ ). В случае качественных признаков подсчитывались относительные доли (%). В качестве статистических тестов при нормальном распределении количественных признаков с равными выборочными дисперсиями использовали t-критерий Стьюдента. Отличия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона), для сопоставления пропорций – точный критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### I. Факторы, повышающие риск развития ранних послеоперационных осложнений

При поступлении кардиологических больных на плановое хирургическое лечение на этапе подготовки к операции в условиях ИК особого внимания заслуживают такие факторы, как состояние иммунной системы, возраст и сопутствующие заболевания, сочетание которых повышает риск развития ранних послеоперационных осложнений, особенно сепсиса и ПОН.

#### *Состояние иммунной системы кардиологических больных в период подготовки к операции*

При оценке состояния иммунной системы 170 кардиологических больных с разной патологией сердца (табл. 1), обследованных в дооперационном периоде, у 53–82% больных независимо от диагноза выявлены иммунные нарушения (табл. 2), способствующие развитию ранних послеоперационных осложнений.

Проведенный анализ выявил группы больных с повышенными, сниженными и нормальными значениями иммунологических показателей. У 60–65% больных со сниженными показателями отмечалась вторичная иммунная недостаточность (ВИН) клеточного звена иммунитета, которая проявлялась достоверным снижением ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой здоровых доноров (N) следующих показателей: лимфоциты (ИБС –  $18,9 \pm 4,3\%$ ; РПС –  $14 \pm 5,2\%$ ; N –  $32,5 \pm 4,8\%$ ); Т-лимфоциты,

Таблица 2

**Распределение кардиологических больных (n=170) с нормальными и отклоненными иммунологическими показателями до операции**

Показатель	А (повышенные значения)		Б (пониженные значения)		В (нормальные значения)	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
Нейтрофилы	107	63,2	36	21	27	15,8
Лимфоциты	14	7,9	107	63,1	49	29
Т-лимф. (CD3)	36	21	103	60,5	31	18,4
Т-хелперы (CD4)	13	7,9	112	65,8	45	26,3
ЦТЛ (CD8 <sup>+</sup> кл.)	18	10,5	103	60,5	49	29
ИРИ (CD4/CD8)	71	42,1	67	39,5	32	18,4
НК (СВ16 <sup>+</sup> кл.)	40	23,7	54	31,6	76	44,7
В-лимф. (CD19)	9	5,3	143	84,2	18	10,5
IgG	67	39,5	67	39,5	36	21
IgA	76	44,7	45	26,4	49	28,9
IgM	63	36,8	71	42,1	36	21
ЦИК	80	47,4	27	15,8	63	36,8
Фагоцитоз	25	13,2	140	84,2	5	2,6
Фаг. индекс	0	0	130	76,3	40	23,7
ИЛ2R <sup>+</sup> -клетки	58	34,3	49	28,9	63	36,8
HLA DR <sup>+</sup> -клетки	76	44,7	18	10,6	76	47,7

CD3<sup>+</sup>кл. (ИБС – 54,8 ± 8,2%; РПС – 53,4 ± 13%; N – 67,5 ± 10%); Т-хелперы, CD4<sup>+</sup>кл. (ИБС – 38 ± 6%; РПС – 34 ± 10%; N – 44,5 ± 5,5%); ЦТЛ, CD8<sup>+</sup>кл. (ИБС – 20,0 ± 3%; РПС – 17,8 ± 4,9%; N – 27 ± 8%); ИРИ, CD4/CD8 (ИБС – 2,9 ± 0,4%; РПС – 1,7 ± 0,2%; N – 1,9 ± 0,1%). Одновременно у 65–80% данной группы больных было выявлено достоверное снижение функциональной (p < 0,05) активности нейтрофилов: фагоцитоз (ИБС – 35,8 ± 5,4%; РПС – 50,5 ± 16,3%; N – 75 ± 5%); фагоцитарное число (ИБС – 2 ± 0,3 у. е.; РПС – 3,4 ± 0,5 у. е.; N – 5,5 ± 0,8 у. е.). На фоне снижения числа В-лимфоцитов у 82% больных отмечалась дисглобулинемия основных классов иммуноглобулинов. Дефицитный тип иммунопатологии более выражен (p < 0,05) у больных с сочетанной патологией сердца и диагностировался у 76% обследованных больных.

При анализе больных с повышенными иммунологическими показателями достоверное (p < 0,05) увеличение числа нейтрофилов (у 63%), сывороточных IgA, IgM, ЦИК и HLA DR<sup>+</sup>кл. (у 36–47%) свидетельствовало о выраженности СВР и позволяло на фоне сниженной фагоцитарной функции нейтрофилов отнести их к группе риска развития послеоперационных инфекционных осложнений. Кроме того, у 76% обследованных больных достоверно повышена частота выявления маркеров апоптоза (CD95<sup>+</sup>кл.) до 42 ± 6% при N – 13 ± 3%, что может служить показателем высокого риска развития ПОН в послеоперационном периоде.

Повышение оксидазной активности нейтрофилов наблюдалось у 22–30% обследованных больных и было сопряжено с возрастанием сывороточных

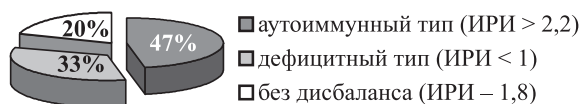
уровней IL6, TNFα (до 230 ± 40 и 133 ± 27 пкг/мл при норме 16 ± 5 и 33 ± 15 пкг/мл соответственно).

Таким образом, было показано, что более 60% обследованных больных, впоследствии оперированных в условиях ИК и ВАБК, уже при госпитализации имели сформировавшуюся в процессе основного заболевания дисфункцию иммунной системы, которая по МКБ 10 ВОЗ относится к вторичному иммунодефициту смешанного типа по клеточному звену и системе фагоцитов с дополнительными нарушениями гуморального звена или без них. Выявленная при дооперационной подготовке больных дисфункция иммунной системы является неблагоприятным прогностическим фактором, способствующим развитию ПОН и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

***Возрастные особенности иммунного реагирования у кардиологических больных до операции***

Анализ особенностей иммунного реагирования кардиологических больных при подготовке к операции в зависимости от возраста проведен у 77 больных с ИБС ФК 3–4 (по NYHA), НК 2а–2б, из которых 35 больных в возрасте 65–78 лет составили основную группу и 42 больных в возрасте до 55 лет – группу сравнения. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров крови в возрасте 20–50 лет. В основной группе преобладали пациенты, у которых иммунные нарушения повторяли характер физиологического иммунодефицита при старении со снижением числа Т-лимфоцитов (52–57% при N – 70–75%) и нарушением соотношения иммунорегуляторных субпопуляций (CD4/CD8) лимфоцитов тимусного происхождения за счет снижения CD4<sup>+</sup>кл.

(23–30% при N – 40–50%), приводящие к дисбалансу иммунорегуляции у 47% – по аутоиммунному типу и 33% – по дефицитному типу (рис. 1).

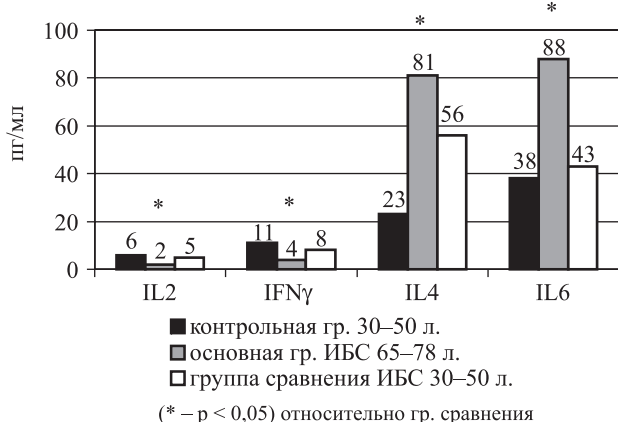


**Рис. 1.** Распределение больных ИБС старшего возраста с нарушением баланса иммунорегуляции

Отмечалось также снижение репаративных процессов в тимусе и связанное с этим появление компенсаторных незрелых Т-лимфоцитов с рецепторами CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>, характерных для лиц старшего возраста. Прогрессивное снижение числа CD3<sup>+</sup>8<sup>+</sup>кл. – ранних тимоцитов (недавних мигрантов из тимуса), свидетельствовало о недостаточности функции тимуса, связанной с дифференцировкой и числом зрелых тимоцитов и может служить косвенным признаком снижения продукции тимических гормонов.

Снижение количественных показателей Т-звена сочеталось с нарушением активации Т-лимфоцитов, которое проявлялось снижением активационных маркеров в 2 раза (CD25<sup>+</sup>кл. и CD71<sup>+</sup>кл.) и повышением активационно-индуцированного апоптоза (CD95инд. – 51–64%, в контроле – 20–44%).

Анализ цитокинового статуса показал повышение продукции IL4 – фактора роста Th2 и IL6, и снижение продукции IFNγ и IL2, что указывает на дисбаланс Th1/Th2 субпопуляций Т-хелперов со снижением Th1 (клеточного) и преобладанием Th2 (гуморального) типа иммунного ответа у больных старшего возраста в период подготовки к операции (рис. 2).



**Рис. 2.** Показатели цитокинового статуса у больных ИБС старшего возраста

При сравнении нарушений иммунного статуса больных ИБС среднего и старшего возраста отмечались различия в способности к активации клеточного звена: > CD25<sup>+</sup>, > CD8<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>, > CD95<sup>+</sup> и > CD38<sup>+</sup>кл.

более выражены у больных среднего возраста при одинаковом снижении числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

Таким образом, анализ дооперационного иммунологического обследования позволил оценить неблагоприятный прогноз возрастного иммунодефицита для развития послеоперационных септических осложнений и выявить группу больных старшего возраста, нуждающихся в превентивной заместительной коррекции иммунных нарушений с использованием препаратов гормонов тимуса и цитокинов.

**Сопутствующие заболевания у кардиологических больных,** такие как гипертоническая болезнь, бронхолегочная патология, циркуляторная энцефалопатия и др., являются не менее важным фактором для прогноза развития органной дисфункции и ПОН в раннем послеоперационном периоде независимо от возраста больных и помимо степени ВИД и функционального дисбаланса иммунной системы с анергией клеточного звена, оцениваемой по цитокиновому статусу. Обострение их после операции в условиях факторов, сопровождающих ИК и ВК, повышает риск развития органной дисфункции и ПОН в раннем послеоперационном периоде.

## II. Ретроспективный анализ частоты органических дисфункций и иммунного дисбаланса у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде.

При клинико-иммунологическом обследовании 110 кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, было отобрано 38 больных, составивших основную группу наблюдения, у которых в послеоперационном периоде развились труднокорригируемые инфекционные осложнения, органная недостаточность или сочетание этих осложнений. Группу сравнения составили 10 больных без операции, получавших традиционную терапию. Лечение больных проводилось в соответствии с принятым протоколом. Применяемая терапия была эффективна у 30 (79%) больных основной группы; у 8 (21%) больных, несмотря на проведение интенсивной терапии, наступал летальный исход.

Ретроспективный анализ показал, что степень тяжести дисфункции отдельных органов и систем у оперированных больных при летальном исходе была выше, чем у выживших (табл. 3).

Как видно, частота декомпенсированной недостаточности и несостоятельности была наиболее частой в иммунной системе при летальном исходе по сравнению с выжившими больными (92% против 16% соответственно, p = 0,0001). Отмечена также статистически значимая тенденция развития дисфункции ЖКТ (p = 0,078), который по сути (70%) является лимфоидным органом, что дополнительно подчеркивает ведущее значение дисфункции им-



Таблица 3

**Частота развития декомпенсированных дисфункций отдельных органов и систем организма в группах выживших и умерших больных (%) в раннем послеоперационном периоде**

Система (орган)	Частота развития дисфункций		Уровень значимости, р
	Выжившие (n = 25)	Умершие (n = 13)	
Сердце	60	77	0,302
Сосудистая	56	77	0,211
Дыхательная	60	84	0,141
Почки	40	54	0,416
Печень	4	15	0,237
Свертывание крови	36	62	0,254
ЦНС	28	46	0,274
Желудочно-кишечный тракт	4	23	0,078
Иммунная	16	92	0,0001*

Примечание. \* – различия достоверны по сравнению с группой выживших больных (критерий Фишера;  $p < 0,05$ )

мунной системы в развитии критических состояний и гибели больных [6, 12, 15]. Отмечено достоверное нарастание органной дисфункции по мере увеличения степени недостаточности иммунной системы, что подтверждалось высокой корреляционной зависимостью между функциональным состоянием органов и систем и степенью дисбаланса иммунной системы ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,001$ ).

В раннем послеоперационном периоде у обследованных больных выявлена четкая зависимость восстановительного периода после операций в условиях ИК от исходного состояния иммунной системы. При исходном иммунодефиците к 10 ч после ИК – критическому сроку лимфопении – отмечается двукратное снижение тимоцитов ( $CD3^+$  и  $CD38^+$  кл.) при одновременном повышении готовности клеток к апоптозу ( $CD95^+$  кл. – > до 22% при  $N = 10–16\%$ ); к двум суткам после ИК количество  $CD38^+$  кл., за счет которых идет нарастание числа зрелых тимоцитов периферической крови, остается низким (до 8–10% при  $N$  до 19–27%), что может служить прогнозом медленного восстановления клеточного иммунитета и показанием к заместительной иммунокоррекции в ранние сроки после ИК.

При развитии септических осложнений отмечалась лимфопения на фоне лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево, нарушение функции презентации антигенов со снижением экспрессии активационного маркера HLA DR на моноцитах/макрофагах, формирование дефектов иммунорегуляции со снижением доли зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$  кл.), Т-хелперов ( $CD4^+$  кл.), активированных

лимфоцитов ( $CD25^+$  кл.). Развитию полиорганной недостаточности способствовало нарастание иммуносупрессии и анергии, а также нарастание цитокинового дисбаланса за счет преобладания противовоспалительных цитокинов IL1RA, IL10 [2, 7, 14].

Таким образом, проведенные исследования подтвердили необходимость разработки и применения механических и биологических методов для снижения СВР, сопровождающих ИК, за счет понижения уровня суперантигенной нагрузки [16], а также подтверждают необходимость раннего применения иммуномодуляторов для восстановления клеточных взаимодействий.

**III. В качестве заместительной иммунокоррекции при супрессии иммунного ответа и клеточной анергии с цитокиновым дисбалансом, развившихся на фоне дооперационного иммунодефицита, у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК и ВАБК, целесообразно применение иммуномодуляторов цитокиновой природы в комплексной терапии послеоперационных осложнений.** В настоящее время опубликованы данные об эффективном применении ронколейкина (рекомбинантного IL2) для снижения развития ранних послеоперационных осложнений при введении его накануне операции [5]. Применение цитокиновых иммуномодуляторов приводило к нормализации количественных показателей лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их иммунорегуляторных субпопуляций ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ), повышало цитотоксический и антимикробный потенциал.

Ретроспективный анализ показал, что летальный исход среди больных с ранним (с 1–6-х суток после операции) назначением заместительной терапии цитокиновыми иммуномодуляторами при анергии и преобладании супрессии иммунного ответа был в 3 раза меньше по сравнению с ее назначением в позднем (с 10–21-х суток после операции) периоде [5, 6, 9].

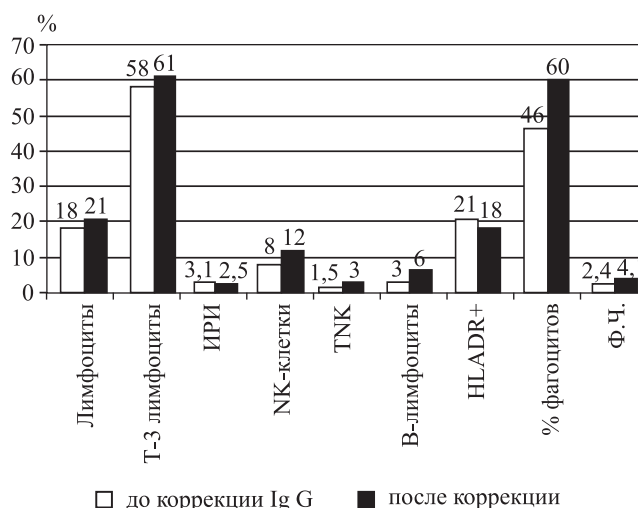
Аналогичные данные были получены при применении габриглобина – иммуноглобулина G для внутривенного введения у кардиохирургических больных с развившейся ПОН в раннем послеоперационном периоде.

Наличие полиорганной дисфункции, и особенно полиорганной недостаточности, при нарушенных приспособительно-адаптационных реакциях с недостаточностью гуморального иммунитета, антимикробного потенциала и дисбалансом иммунорегуляции явилось обоснованием применения габриглобина у данной категории больных с ранними послеоперационными осложнениями после кардиохирургических операций в условиях ИК.

После курса габриглобина в основной группе ( $n = 43$ ) наблюдался регресс общей воспалительной реакции и эндотоксикоза с восстановлением количес-



**Рис. 3.** Количественные показатели общей воспалительной реакции у кардиохирургических больных до и после лечения габриглобином. Основная группа – с габриглобином, группа сравнения – без габриглобина



**Рис. 4.** Показатели иммунного статуса у больных после курса габриглобина в раннем периоде после операций в условиях ИК

Таблица 4

**Показатели индивидуальной чувствительности к иммуномодуляторам у больных с ИБС и при осложненном раннем послеоперационном периоде (M ± m)**

Препарат	Контроль без препарата	Спленипид	Полиоксидоний	Имунофан	Габриглобин
ЛЗХЛ	23,18 ± 3,4	27,33 ± 4,1	24,12 ± 3,6	25,01 ± 3,75	<b>28,18 ± 4,2</b>
ИС	1,1	1,17	1,04	1,08	<b>1,28</b>

тва лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, снижением ЛИИ и С-реактивного белка в 2 раза ( $p < 0,05$ ) от исходных значений (рис. 3). При этом уровень прокальцитонина составил  $< 0,5$  нг/мл, тогда как в группе сравнения выраженность системной воспалительной реакции не изменялась. Во время лечения кардиохирургических больных габриглобином не было зарегистрировано ни одного случая развития побочных реакций на введение препарата.

Перед назначением препарата больным было проведено индивидуальное тестирование на чувствительность к иммуномодуляторам *in vitro* (табл. 4.), результаты которого подтвердили иммунокоррирующий эффект габриглобина (ИС – 1,28, N – 1,1) с восстановлением иммунных нарушений (рис. 4) после операций.

Раннее применение габриглобина (с первых признаков развития ПОН, что соответствовало 2–3-м суткам после операции) у кардиохирургических больных привело к достоверному повышению исходно низких показателей гуморального звена иммунитета, антимикробного и цитотоксического потенциала, с восстановлением резервных бактерицидных возможностей нейтрофилов и нормализацией антителзависимой цитотоксичности.

Летальность, оцениваемая на 28-е сутки после операции в основной группе, получавшей габриглобин, составила 7 (16%) из 43 больных, а в груп-

пе сравнения (без габриглобина) – 10 (40%) из 25 больных.

Таким образом, своевременное применение габриглобина при лечении гнойно-септических осложнений и синдрома полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде позволило уменьшить их частоту, сократить сроки пребывания пациентов в ОАР и в конечном счете снизить уровень летальности.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ иммунологического обследования 170 кардиологических больных при подготовке к операции независимо от диагноза показал, что более чем у 60% из них выявлялась дисфункция иммунной системы, сформировавшаяся в процессе основного заболевания, которая по МКБ 10 ВОЗ относится к вторичному иммунодефициту смешанного типа по клеточному звену и системе фагоцитов с дополнительными нарушениями гуморального звена или без них, что является неблагоприятным прогностическим фактором развития осложненного послеоперационного периода.

Наличие у этих больных возрастного иммунодефицита и полиморбидности с хроническим течением сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунной природы, повышает риск развития ПОН

и септических осложнений, что служит обоснованием проведения превентивной коррекции иммунных нарушений у данной категории больных.

Операционный стресс в сочетании с ИК и ВАБК приводит к декомпенсации функции жизненно важных органов, и прежде всего к срыву регуляторных и защитных механизмов иммунной системы, уже находящихся в состоянии дисфункции. Развитию полиорганной недостаточности способствует нарастание анергии и супрессии иммунного ответа, цитокинового дисбаланса за счет преобладания противовоспалительных цитокинов IL1RA, IL10 и истощение антибактериальной защиты, что является обоснованием для назначения заместительной иммунотерапии сопровождения вместе с антибактериальной терапией в раннем послеоперационном периоде. Особенно это необходимо лицам пожилого возраста, у которых восстановление иммунной системы происходит медленнее. Показана возможность использования для заместительной терапии цитокиновых иммуномодуляторов и иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексном лечении септических осложнений с предварительной оценкой индивидуальной чувствительности к ним.

Ранняя диагностика иммунных нарушений у кардиохирургических больных и своевременная их коррекция позволяют повысить эффективность лечения послеоперационных осложнений и снизить летальность при операциях в условиях искусственного и вспомогательного кровообращения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алешкин В.А., Лютов А.Г.* Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения // Габриглобин: Пособие для врачей. М., 2006. 20 с.
2. *Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н.* Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анест. и реаним. 2000. № 1. С. 59–66.
3. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. и реаним. 2000. № 3. С. 29–33.
4. *Кальф-Калиф Я.Я.* О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–33.
5. *Козлов В.К.* Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 2. С. 15–29.
6. *Латышева Т.В.* Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 3. С. 58–62.
7. *Онищенко Н.А., Цыпин А.Б.* Пептидная биорегуляция восстановительных процессов в поврежденных органах // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2001. № 3–4. С. 87–93.
8. *Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др.* Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной цитофлюориметрии (ВЮ-Рлех анализа) // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 1. С. 20–27.
9. *Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов / Под ред. Б.В. Пинегиной, А.А. Ярилина и др. М., 2001. С. 103.*
10. *Сускова В.С., Ермакова Л.П., Шумаков Д.В. и др.* Особенности нарушений иммунной системы при прогрессирующей сердечной недостаточности и предпосылки для иммунокоррекции // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2000. № 3. С. 35–40.
11. *Шмерко Н.П.* Вторичная иммунная недостаточность у кардиохирургических больных и возможности ее коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 150 с.
12. *Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В.* Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение. М.: Янус-К, 2003. 376 с.
13. *Шумаков В.И., Сускова В.С., Емец В.И. и др.* Тактика иммунодиагностики и иммунокоррекции на разных этапах лечения больных при операциях на сердце // Вестник трансплантол. и искусств. органов. 2006. № 4. С. 55–61.
14. *Aouifi A. et al.* Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations // Brit. J. Anaesth. 1999. Vol. 83 (4). P. 602–607.
15. *Balk R.A. (Ed.).* Advances in the diagnosis and management of the patients with sever sepsis. The trinity Worcester Press; 2002.
16. *Hotchkiss R.C., Swanson P.E., Freeman B.D.* Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. Crit. Care Med. 1999. Vol. 27. P. 1230–1250.
17. *Fraser J., Arcus V., Baker E., Proft T.* Superantigens – powerful modifiers of the immune system. Mol. Med. Today. 2000. № 6 (2). P. 125–132.
18. *Members of the American Association of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20 (6). P. 864–874.*
19. *Van der Poll T., van Deventer S.J.H.* Bacterial Sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Inf. Dis. Clinics of North America 1993 (2). P. 413–426.
20. *Vincent J.-L.* Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score // Sepsis. 1997. Vol. 1 (1). P. 53–54.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ РЕАБСОРБЦИИ НАТРИЯ ДЛЯ ВЫЯСНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ

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

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

На материале исследования 63 здоровых добровольцев разработана номограмма зависимости экскретируемой фракции Na (CNa/GFR) от его суточной экскреции с доверительными интервалами 95%. Предложено использовать T-score CNa/GFR для количественного определения состояния реабсорбции Na. У 100 реципиентов аллотрансплантированной почки (АТП) обнаружена, как и у здоровых, прямая линейная зависимость между CNa/GFR и T-score CNa/GFR при удовлетворительной функции (УФТ) и хроническом отторжении (ХОТ) почечного трансплантата ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,01$ ;  $Yx = 0,593 + 0,64x$ ;  $R = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ;  $Yx = 0,147 + 1,146x$  и  $R = 0,96$ ;  $p < 0,01$ ;  $Yx = 0,21 + 0,69x$  соответственно). Выявлено у реципиентов АТП с УФТ по сравнению со здоровыми достоверное увеличение коэффициента регрессии ( $p < 0,01$ ), а на фоне ХОТ – достоверное уменьшение свободного члена уравнения регрессии ( $p < 0,01$ ). Следовательно, оценка реабсорбции Na после АТП неточна без измерения суточной экскреции Na.

*Ключевые слова: трансплантация почки, экскретируемая фракция натрия, суточное потребление натрия, оценка реабсорбции натрия*

## SODIUM REABSORPTION ESTIMATION FOR EVALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF TRANSPLANTED KIDNEY

*Borodoulin I.E., Pronchenko I.A., Ermakova I.P.*

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

Sodium reabsorption and sodium consumption (daily sodium excretion) were studied in 63 health volunteers and 100 recipients of kidney allografts. We elaborated the nomogram for definition of sodium reabsorption with confidence interval 95% and proposed to use T-score CNa/GFR for a quantitative estimation of sodium reabsorption. There was a direct line dependence between sodium fractional excretion (CNa/GFR) and T-score CNa/GFR in kidney allograft recipients with good function and chronic rejection of kidney allograft ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,01$ ;  $Yx = 0,593 + 0,64x$ ;  $R = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ;  $Yx = 0,147 + 1,146x$  and  $R = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ;  $Yx = 0,21 + 0,69x$ , respectively). In recipients with good function of kidney allograft the regression coefficient was significantly higher, than in health volunteers ( $p < 0,01$ ). In the group of recipients with chronic transplant rejection a free member of regression equation was significantly higher, than in health volunteers ( $p < 0,01$ ). Consequently, exactness of sodium reabsorption estimation after kidney transplantation is not sufficient without calculation of sodium consumption.

*Key words: kidney transplantation, sodium fractional excretion, sodium daily consumption, sodium reabsorption estimation*

### ВВЕДЕНИЕ

Реабсорбция натрия (Na) в почках – один из важнейших механизмов регуляции водно-солевого обмена. От состояния реабсорбции Na во многом зависит величина диуреза, осмотичес-

кого концентрирования мочи и реабсорбция фосфора, вслед за реабсорбцией Na осуществляется градиентная реабсорбция кальция. Точное определение состояния реабсорбции Na имеет большое значение для определения функционального со-

*Статья поступила в редакцию 09.09.09 г.*

**Контакты:** Бородулин Игорь Эливерович, к. м. н., научный сотрудник, клинической лаборатории. **Тел.** 8-916-325-34-06, **e-mail:** transplant2009@mail.ru



стояния почек. После аллотрансплантации почки в условиях нефротоксичности циклоспорина А проксимальная реабсорбция Na обычно усиливается, а при хроническом отторжении трансплантата – снижается [1, 2]. О величине реабсорбции Na принято судить по его экскретируемой фракции (CNa/GFR). Однако у различных авторов часто возникают разногласия по поводу того, какую величину CNa/GFR следует считать нормальной, в связи с тем, что даже у здоровых людей CNa/GFR колеблется в широких пределах [1, 2, 4]. Исследованиями показано, что величина CNa/GFR зависит от суточного потребления Na [6]. В связи с этим возникла необходимость найти методические подходы для оценки реабсорбции Na, получить представление о величине реабсорбции Na при стандартном уровне потребления Na и получить более надежные и более узкие границы состояния реабсорбции Na у здорового человека.

Целью настоящей работы явилась разработка номограммы для определения величины реабсорбции Na у здорового человека в зависимости от его суточного потребления и применение этой номограммы у реципиентов трансплантированной почки.

Задачи работы:

- 1) определение характера зависимости реабсорбции Na от его суточного потребления;
- 2) разработка номограммы для определения величины реабсорбции Na при различном уровне его суточной экскреции;
- 3) поиск критериев количественной оценки реабсорбции Na на основании разработанной нами номограммы;
- 4) установление нормальных величин CNa/GFR;
- 5) сравнение величин реабсорбции Na при оценке по CNa/GFR и разработанным нами методом у здоровых людей и реципиентов пересаженной почки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы суточная экскреция Na, а на следующий день в двух утренних порциях мочи экскретируемая фракция натрия, у 63 здоровых добровольцев с нормальной функцией почек в возрасте от 18 до 40 лет. Данные обследования еще 8 здоровых добровольцев были взяты нами из литературы [7]. Большинство из них были обследованы на фоне обычного потребления Na; 5 человек во время обследования получали экстремальную натриевую нагрузку *per os*, 3 человека обследованы на фоне низкого потребления Na. Кроме того, были обследованы 100 реципиентов АТП в возрасте от 13 до 57 лет, из них 79 – на фоне удовлетворительной функции трансплантата, у 21 были отмечены признаки хронического отторжения пересаженной почки.

В качестве показателя, характеризующего клубочковую фильтрацию (GFR), использовали клиренс эндогенного креатинина (Ccr). У исследованных добровольцев он составил  $96,3 \pm 12,6$  мл/мин, а концентрация креатинина в сыворотке крови –  $0,11 \pm 0,02$  ммоль/л.

Креатинин в плазме крови и моче определяли кинетически методом Jaffe на биохимическом анализаторе RA-2000 фирмы «Technicon» (США).

Na в плазме крови и моче определяли на пламенном фотометре IL-743 фирмы «Instrumentation Laboratory» (США), а также на ион-селективном анализаторе EML-100 фирмы «Radiometer» (Дания).

О реабсорбции Na судили по его экскретируемой фракции (CNa/GFR), а о суточном потреблении натрия – по его суточной экскреции (NaE).

Статистическая обработка результатов производилась с помощью программ «Epistat» и «SPSS-14» (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выяснилось, что величина NaE у здоровых добровольцев колебалась от 0 до 1295 ммоль в сутки (в среднем  $191,9 \pm 256,3$ ), а величина CNa/GFR – от 0,07 до 5,36%. Между CNa/GFR и NaE выявлена прямая корреляционная зависимость ( $R^2 = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ;  $Y_x = 0,14 + 0,004x$ ; рис. 1). На основе этих результатов нами была составлена номограмма зависимости CNa/GFR от суточного потребления Na с доверительной вероятностью 0,95. Для количественной оценки состояния реабсорбции натрия был использован показатель, общепризнанный для оценки костных денситограмм и лабораторных показателей [3, 5], заключающийся в кратности среднеквадратичных отклонений CNa/GFR у данного больного от средней арифметической у здоровых (T-score) при данном значении NaE.

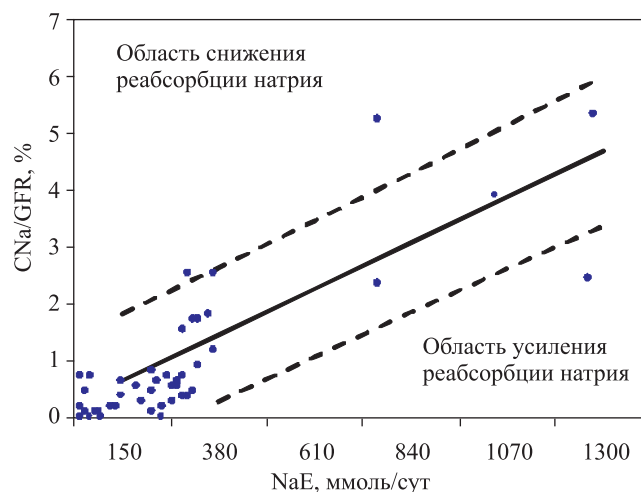
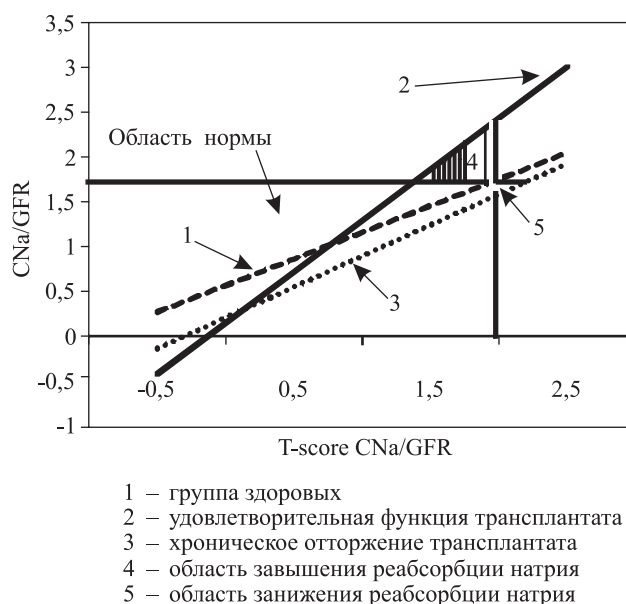


Рис. 1. Зависимость экскретируемой фракции Na от его суточной экскреции

Вычисление производилось следующим образом: из значения  $CNa/GFR$  у данного больного вычиталось среднее значение  $CNa/GFR$  в группе здоровых при данном значении  $NaE$ , и полученная разность делилась на одно стандартное отклонение  $CNa/GFR$  у здоровых. В результате у здоровых  $T$ -score  $CNa/GFR$  составил  $0,005 \pm 0,94$  и коридор нормы с 95% вероятностью от  $-1,85$  до  $+1,85$  при любой величине суточной экскреции (потреблении)  $Na$ . Тогда величина  $T$ -score менее  $-1,85$  при любой суточной экскреции  $Na$  свидетельствовала об усилении, а более  $+1,85$  – о снижении реабсорбции  $Na$ .

Сравнение общепринятого и разработанного нами методов оценки реабсорбции  $Na$  позволило установить границы нормы  $CNa/GFR$  при  $T$ -score  $CNa/GFR$  от  $-1,85$  до  $+1,85$ . Они составили от 0 до 1,66% ( $0,585 \pm 0,55\%$ ). Выявлены следующие возможности расхождений при оценке состояния реабсорбции натрия обоими методами. У здоровых добровольцев значение  $CNa/GFR$  в диапазоне  $NaE$  от 50 до 140 ммоль/сут составило  $0,35 \pm 0,2\%$ , что достоверно ниже, чем в диапазоне  $NaE$  от 180 до 315 ммоль/сут ( $1,07 \pm 0,58\%$ ;  $p < 0,01$ ), тогда как значение  $T$ -score  $CNa/GFR$  в диапазоне  $NaE$  от 50 до 140 ( $-0,25 \pm 0,32$ ) достоверно не отличалось от такового в диапазоне  $NaE$  от 180 до 315 ммоль/сут ( $0,18 \pm 1,01$ ;  $p > 0,05$ ). Выяснилось, что одно и то же значение  $CNa/GFR$  при различном потреблении  $Na$  свидетельствует о разном состоянии его реабсорбции. Например, значение  $CNa/GFR$ , равное 1,5%, при общепринятой оценке свидетельствовало бы о нормальном состоянии реабсорбции  $Na$ . Однако при различном потреблении  $Na$  эта же величина экскретируемой фракции  $Na$  могла свидетельствовать как о нормальном состоянии, так и о снижении и увеличении его реабсорбции. Как видно на рис. 1, при значении  $NaE$ , равном 100 ммоль/сут, экскретируемая фракция  $Na$  величиной в 1,5% свидетельствует о снижении реабсорбции  $Na$ , при  $NaE$ , равном 150 ммоль/сут – о нормальной реабсорбции  $Na$ , а при повышенном  $NaE$  (500 ммоль/сут) – об усиленной реабсорбции  $Na$ , в то время как при оценке по  $T$ -score  $CNa/GFR$  реабсорбция  $Na$  при любом  $NaE$  была нормальной. Другой пример.  $CNa/GFR$  у двух пациентов составило 1,0 и 3,5%, то есть у одного находилось в пределах нормы, а у другого указывало на снижение реабсорбции  $Na$ . Вместе с тем суточная экскреция  $Na$  у первого больного составила 249, а у второго – 1000 ммоль/сут. При оценке по разработанному нами методу  $T$ -score у обоих больных равен 0, то есть реабсорбция  $Na$  нормальна.

Метод применен нами при анализе состояния реабсорбции  $Na$  у больных после аллотрансплантации почки (рис. 2). Оказалось, что при удовлетворительной функции трансплантата (УФТ), как и



**Рис. 2.** Состояние реабсорбции натрия в группе здоровых, а также у реципиентов аллотрансплантированной почки при ее удовлетворительной функции и хроническом отторжении трансплантата

у здоровых (рис. 2), существует прямая линейная корреляция между  $CNa/GFR$  и  $T$ -score  $CNa/GFR$  ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ;  $r = 0,86$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Однако уравнения регрессии отличались: у реципиентов АТП с УФТ  $Y_x = 0,147 + 1,146x$ , а у здоровых  $Y_x = 0,59 + 0,642x$ . Сравнение уравнений регрессии показало достоверное различие в коэффициентах регрессии ( $p < 0,01$ ). Это означало, что при значениях  $T$ -score  $CNa/GFR$ , близких к верхней границе нормы,  $CNa/GFR$  у реципиентов АТП выше нормы (область 4 на рис. 2), то есть имелось расхождение в оценке состояния реабсорбции  $Na$  по  $CNa/GFR$  и  $T$ -score  $CNa/GFR$ . Кроме того, степень снижения реабсорбции  $Na$  по  $CNa/GFR$  была существенно больше, чем при оценке по  $T$ -score  $CNa/GFR$ . При ХОТ коэффициент регрессии ( $Y_x = 0,21 + 0,69x$ ) не отличался от такового в группе здоровых. Однако свободный член уравнения регрессии в группе здоровых достоверно больше, чем при ХОТ ( $p < 0,01$ ). Это означало, что при значениях  $T$ -score  $CNa/GFR$ , слегка превышающих норму,  $CNa/GFR$  находился в пределах нормы (область 5 на рис. 2), что было ошибочным.

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что экскретируемая фракция  $Na$  и у здоровых, и у реципиентов АТП находится в прямой зависимости от его суточного потребления (суточной экскреции). Однако одна и та же величина  $CNa/GFR$  при различном потреблении  $Na$  свидетельствует о разном состоянии его реабсорбции. У реципиентов АТП наблюдаются расхождения в оценке состояния реабсорбции  $Na$  сравниваемыми методами, что позволяет рекомендовать исследование у них не только

утренней и суточной экскреции Na, но и использование разработанной нами номограммы и показателя T-score.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бородулин И.Э.* Реабсорбция кальция, магния и фосфора после аллотрансплантации трупной почки: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2008.
2. *Котенко О.Н.* Ренальная дисфункция почечного трансплантата при применении циклоспорина А: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997.
3. *Fitt N.S., Mitchell S.L., Cranney A. et al.* Influence of densitometry results on the treatment of osteoporosis // *CMAJ*. 2001 March 20. 164 (6). P. 777–781.
4. *Mazzola B.L., Vannini S.D.P., Truttmann A.C. et al.* Long-term calcineurin inhibition and magnesium balance after renal transplantation // *Transpl. Int.* 2003. Vol. 16. P. 76–81.
5. *Rhee Y., Lee J., Young Jung J.Y. et al.* Modifications of T-scores by Quantitative Ultrasonography for the Diagnosis of Osteoporosis in Koreans // *J. Korean Med. Sci.* 2009 April. 24 (2). P. 232–236.
6. *Reineck H.J., Stein J.H.* Regulation of sodium balance // *M.H. Maxwell, C.R. Kleeman.* Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. McGraw – Hill Book Company. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Düsseldorf, Johannesburg, London, Madrid, Mexico, Montreal, New Dehli, Panama, Paris, São Paulo, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto. 1987.
7. *Roos J.C., Koomans H.A., Dorhout Mees E.J. and Delawie I.M.K.* Renal sodium handling in normal human subjects to low, normal, and extremely high sodium supplies // *Am. J. Physiol.* 1985. 249 (6 pt2). P. F941–F947.

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДОНОРОВ И РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

*Василенко И.А.<sup>1</sup>, Валов А.Л.<sup>2</sup>, Ватазин А.В.<sup>3</sup>, Нестеренко И.В.<sup>4</sup>, Круглов Е.Е.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр» Росздрава, Москва

<sup>2</sup> ГУ «Российская детская клиническая больница» Росздрава, Москва

<sup>3</sup> ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

<sup>4</sup> Московский городской центр трансплантации почки ГКБ № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы

Методом витальной компьютерной фазовой морфометрии (фазово-интерференционный микроскоп «Цитоскан») исследовали состояние тромбоцитарного звена гемостаза 16 реципиентов, 16 оптимальных и 16 маргинальных доноров ПАТ. Установлено, что как у доноров, так и у реципиентов ПАТ имеются нарушения клеточного звена гемостаза, которые могут оказывать определенное влияние на функционирование пересаженного органа, провоцировать развитие тромботических осложнений и нарушение микроциркуляции в паренхиме почки.

*Ключевые слова: реципиенты, доноры почки, гемостаз, тромбоциты, морфометрия*

## SOME FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL STATUS OF PERIPHERAL BLOOD PLATELETS IN DONORS AND RECIPIENTS OF RENAL ALLOGRAFT

*Vasilenko I.A.<sup>1</sup>, Valov A.L.<sup>2</sup>, Vatazin A.V.<sup>3</sup>, Nesterenko I.V.<sup>4</sup>, Kruglov E.E.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Russian Research Clinical Centre of Gerontology, Moscow

<sup>2</sup> Russian Children Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

<sup>4</sup> Clinical Hospital 7, Kidney Transplant Center, Moscow

The morphofunctional status of peripheral blood platelets from 16 recipients, 16 optimal and 16 marginal donors renal allograft were investigated by method of vital computer phase morphometry (phase-interference microscope «Cytoscan»). The abnormality of platelet hemostasis was found out in recipients and potential renal allograft donors. Such hemostasis damages can promote the thrombotic complications and failure of microcirculation in renal parenchymatous tissue.

*Key words: recipients, kidney donors, hemostasis, platelets, morphometry*

### ВВЕДЕНИЕ

Функция почечного аллотрансплантата (ПАТ) в раннем послеоперационном периоде во многом определяется состоянием органа на момент его изъятия. Поэтому требования к принципам кондиционирования потенциального донора включают

обеспечение адекватной гидратации и диуреза, достаточное снабжение кислородом органов и тканей, предупреждение вазоконстрикции, медикаментозную защиту клеток от отека и ионного дисбаланса, снижение клеточного метаболизма, подавление токсического метаболизма и выброса ферментов в

*Статья поступила в редакцию 09.09.09 г.*

*Контакты: Василенко Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией компьютерной цитоморфометрии.*

*Тел. (495) 6817859, e-mail: svia@rambler.ru*



кровеносное русло, профилактику инфекционных и тромботических осложнений. Недооценка любого из этих факторов ведет к увеличению риска возникновения первично нефункционирующей почки [5, 6, 10].

После трансплантации до 5,4% случаев осложнений составляют венозные тромбозы, стеноз или окклюзия почечной артерии и ее ветвей [1, 15]. В развитии тромботических осложнений важную роль могут играть различные нарушения гемостаза и микроциркуляции как у донора, так и у реципиента [7, 9, 14].

У потенциальных доноров ПАТ достаточно часто микроваскулярные тромбозы встречаются в ассоциации с проявлениями диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Однако по-прежнему остается открытым вопрос, как эти процессы могут влиять на функцию пересаженного органа.

Состояние гемостаза у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии изучено более подробно. Установлено, что азотемическая интоксикация, изменение гуморальной среды (анемия, гипопропротеинемия, ацидоз, нарушения иммунитета, эндокринные сдвиги) провоцируют нарушение проницаемости и генерализованное поражение эндотелия сосудистых стенок токсичными продуктами, множественные геморрагии, блокаду микроциркуляторного русла, гипоксические нарушения функций органов и т. п. При этом по мере усугубления почечной недостаточности нарастает и выраженность гемостазиологических нарушений [3, 13].

Внедрение в практическую медицину современных технологических средств, совершенствование биохимических и биофизических методов исследования позволяет значительно расширить наши представления об особенностях перестройки гемостатических механизмов организма донора на этапе забора органов и принципах реагирования организма реципиента на трансплантацию, своевременно выявить факторы риска и выбрать рациональный путь необходимого лечебного воздействия.

В настоящем исследовании мы сосредоточили внимание на некоторых особенностях тромбоцитарного звена гемостаза. Используемый в данной работе метод компьютерной морфометрии позволил осуществить экспресс-диагностику нарушений витального морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови потенциальных доноров и реципиентов почечного аллотрансплантата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 16 больных с ХПН в терминальной стадии в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст

$38,0 \pm 2,3$ ), находящихся на гемодиализе в течение  $3,1 \pm 1,2$  года, и 32 потенциальных донора ПАТ. 16 из них составили группу оптимальных, а 16 – маргинальных доноров в возрасте старше 50 лет, имеющих различные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия), наличие анурии, креатининемии и т. п. В группу сравнения были включены 20 практически здоровых добровольцев (средний возраст  $35,2 \pm 3,7$ ).

Венозную кровь (2–3 мл) заготавливали в пробирку из ареактивного пластика («Sarstedt Monovette», Германия) с антикоагулянтом (цитрат натрия). Для приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, кровь центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5–7 минут [2].

Морфофункциональное состояние циркулирующих тромбоцитов *in situ* оценивали экспресс-методом витальной компьютерной морфометрии на основе отечественного компьютерного фазово-интерференционного микроскопа «Цитоскан» (КФМ) [4].

КФМ представляет собой модифицированный интерферометр Линника с модуляцией фазы опорной волны. Источником света является гелий-неоновый лазер ( $\lambda = 633$  нм). Основные параметры КФМ: объектив 30×, общее увеличение системы 5000×, точность измерения по высоте 0,5 нм, по полю – 20 нм; дискретность изображения  $128 \times 128$ , при минимальном размере пиксела 3 нм. Микроскоп обладает разрешением, незначительно уступающим растровому электронному микроскопу, и позволяет регистрировать параметры биологических объектов, не подвергавшихся предварительной фиксации или окрашиванию.

Взвесью нативных клеток заполняли камеру Горяева, рабочая поверхность которой имела зеркальное напыление. Оптимальный объем выборки составлял 50 клеток. Время измерения одного интерференционного поля, соответствующего изображению одной клетки, не превышало 14 секунд. Комплексный алгоритм морфометрии клеток периферической крови предполагал автоматическое определение заданных размерных параметров изучаемых цитообъектов, статистическую обработку данных и документирование результатов в виде протоколов трех уровней: I уровень включал анализ структурно-объемных параметров (топограмма, 3-мерное изображение клетки, профиль, гистограмма распределения фазовых высот); II уровень – расчет морфометрических показателей отдельных клеток (диаметр – D, периметр – P, высота – H, площадь – S, объем – V); оценка распределения объема и площади клетки по уровням сканирования (взаимодействие с чужеродной поверхностью); контурное изображение топографии интерференционного поля (послойная интерферограмма клетки в псевдоцвете); III уровень – интегральный морфомет-

рический анализ клеточной популяции по мерным признакам (D, P, H, S, V), построение цитограмм.

Статистический анализ экспериментальных и клинических данных проводили с помощью алгоритмов среды MatLab и математического пакета «Statistica 6». Стандартная обработка выборок включала подсчет значений средних арифметических величин, ошибок средних, а также величины дисперсии, среднего квадратичного отклонения и анализа асимметричности распределения. Различия между сравниваемыми группами рассчитывали по критериям Вилкоксона–Манна–Уитни, Колмагорова–Смирнова или Стьюдента. Уровень значимости устанавливался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Система гемостаза подразумевает синергичное взаимодействие четырех важнейших систем: сосудистой сети, тромбоцитов, факторов свертывания и фибринолиза. В обеспечении нормального гемостаза основную роль играют констрикция сосуда, образование тромбоцитарного тромба и выработка фибрина. Первичный же гемостаз осуществляется преимущественно тромбоцитами. Поэтому возможность проведения в режиме реального времени детального анализа морфофункционального состояния живых функционирующих клеток экспресс-методом компьютерной морфометрии представлялась весьма важной и интересной.

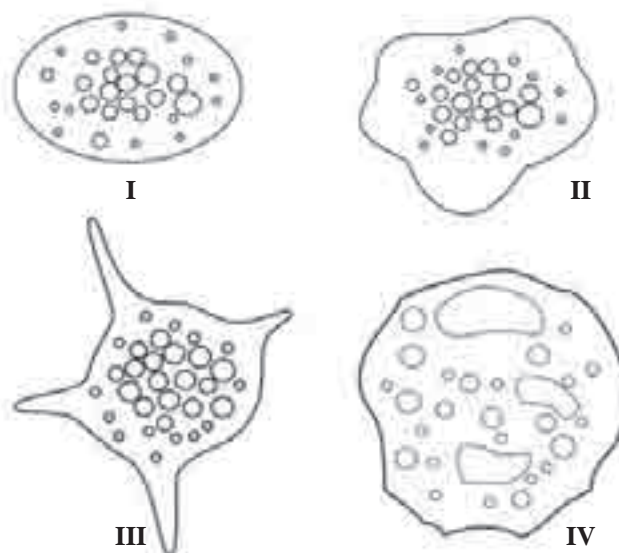
Ретроспективный анализ литературы и полученная нами база данных фазово-интерференционных изображений живых тромбоцитов позволили идентифицировать 4 морфологических типа клеток, характеризующих ту или иную степень их активации. Основой для дискриминации структурно измененных тромбоцитов служили различные варианты их формы, характера рельефа поверхности, наличие псевдоподий, их количество и величина.

Рис. 1 иллюстрирует различные формы тромбоцитов периферической крови, зарегистрированные с использованием протоколов анализа фазовых портретов живых клеток I информационного уровня.

Подавляющее большинство тромбоцитов представлено плоскими, округлыми клетками с гладкой или складчатой поверхностью – «гладкие» и «рифленые» дискоциты, соответствующие I морфологическому типу.

К II типу тромбоцитов были отнесены дискоидные клетки округлой, неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью и 1–3 короткими (меньше диаметра клетки) отростками-псевдоподиями, являющимися выростами поверхностной мембраны – «диск-эхиноциты» 1-го класса.

Клетки, имеющие около 2–5 длинных (больше диаметра клетки) отростков-«антенн», представляли



**Рис. 1.** Морфофункциональные типы живых тромбоцитов периферической крови: I – тромбоцит «покоя»; II – тромбоцит с низким уровнем активности; III – высокоактивированный тромбоцит; IV – дегенеративно измененный тромбоцит

III тип и отличались большим многообразием форм: от плоских дисков до клеток неправильной причудливой формы – «диск-эхиноциты» 2-го класса.

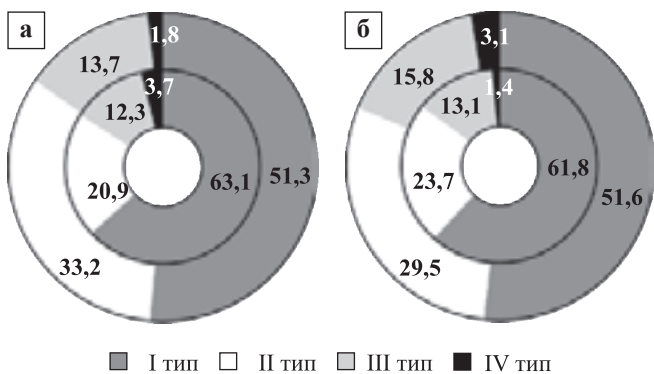
Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями были отнесены к IV морфологическому типу – дегенеративно-измененным клеткам.

Следует отметить, что гладкие и рифленые дискоциты являются так называемыми формами «покоя». Тромбоциты II–III типов, отличающиеся появлением отростков (псевдоподий) различного числа и длины, а также изменением их формы, связанной с перестройкой цитоскелета и структуры гранулмера, проявляют внешние признаки функциональной активности.

Клетки IV типа являются дегенеративно измененными, функционально неполноценными тромбоцитами, практически исчерпавшими свои биологические функции.

На рис. 2 представлены диаграммы распределения тромбоцитов периферической крови в соответствии с принадлежностью к 4 выделенным морфологическим типам. У практически здоровых добровольцев 63% тромбоцитов были представлены клетками «покоя», 21% – тромбоцитами с низким уровнем активации (II тип). Количество высокоактивированных клеток с длинными отростками-«антеннами» составляло 12% (III тип), а дегенеративно-измененных (IV тип) – 4%.

У больных ХПН тромбоциты «покоя» составляли 51,3%. 33,2% клеток были представлены диск-эхиноцитами с низким уровнем активации (II тип);



**Рис. 2.** Процентное соотношение морфофункциональных типов тромбоцитов периферической крови: а – практически здоровые добровольцы (внутренний круг) и больные хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии (внешний круг); б – оптимальные (внутренний круг) и маргинальные (внешний круг) доноры трупной почки

13,7% относились к III типу, а к дегенеративно-измененным, исчерпавшим функциональный резерв клеткам – всего 1,4%.

В донорской группе оптимальных доноров соотношение различных типов тромбоцитов в циркулирующей популяции оказалось иным: 61,8; 23,7; 13,1 и 1,4% (I, II, III и IV тип соответственно). Морфологическая картина популяции тромбоцитов маргинальных доноров характеризовалась незначительным снижением в циркуляции тромбоцитов «покоя» (до 51,6%), увеличением активированных (29,5% – II тип; 15,8% – III тип) и дегенеративно измененных тромбоцитов (3,1% – IV морфологический тип).

Анализ размерных параметров тромбоцитов (диаметр, периметр, высота, объем и площадь) позволил количественно охарактеризовать структурно-объемные особенности каждой отдельной клетки и всей популяции в целом (табл. 1).

Установлено, что морфометрические характеристики тромбоцитов периферической крови больных с ХПН значительно превышали аналогичные показатели практически здоровых лиц. Так, величина среднего в популяции диаметра клеток была увеличена на 15%, периметра – на 10%, площади – на 11%, объема – на 11% ( $p < 0,05$ ). Фазовая высота,

напротив, оказалась сниженной на 17% ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, что для больных ХПН характерен повышенный уровень функциональной активности тромбоцитарного звена: присутствие в циркуляции крупных клеток преимущественно II и III типа. Такие изменения морфометрических показателей, скорее всего, являются результатом вполне определенных процессов, связанных с активацией тромбоцитов, формированием многочисленных псевдо- и ламеллоподий. При этом структурная перестройка клеток сопровождается интенсивным выбросом гранулярного пула накопления, что находит отражение в снижении величины фазовой высоты клеток.

В периферической крови потенциальных доноров также наблюдались изменения морфометрических показателей циркулирующих тромбоцитов. Мы зарегистрировали достоверное увеличение средне-популяционных значений диаметра (на 19,2 и 15,4% в группе оптимальных и маргинальных доноров соответственно), периметра (на 17,1 и 9,8%), площади (на 30,4 и 10,9%) и объема (на 16,7 и 11,1%) клеток по сравнению с показателями практически здоровых добровольцев. В обеих группах фазовая высота клеток была снижена на 25%. Такая морфометрическая картина отражает появление в кровеносном русле большого числа активированных тромбоцитов с характерным рельефом поверхности и наличием отростков-псевдоподий.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженных изменениях морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови обследованных пациентов. Компьютерная морфометрия позволила выявить особенности различных клеточных форм по их структурно-объемным показателям и рельефу поверхности, представить количественную и качественную характеристику каждой группы клеток. Нами выявлен повышенный уровень активности тромбоцитарного звена у реципиентов и потенциальных доноров ПАТ: увеличенное содержание активированных и дегенеративных тромбоцитов, присутствие в циркуляции клеток более крупных размеров с низкой высотой и объемом. Несомнен-

Таблица 1

**Средние в популяции размерные параметры тромбоцитов периферической крови (M ± σ)**

Группа	D, мкм	P, мкм	H, мкм	S, мкм <sup>2</sup>	V, мкм <sup>3</sup>
Практически здоровые лица (n = 20)	2,6 ± 0,8	8,2 ± 3,4	1,2 ± 0,3	4,6 ± 1,2	1,8 ± 0,6
Больные ХПН (n = 16)	3,0 ± 0,9*	9,0 ± 3,3*	1,0 ± 0,4*	5,1 ± 1,5	2,0 ± 0,7
Оптимальные доноры (n = 16)	3,1 ± 2,3*	9,6 ± 3,0*	0,9 ± 0,6*	6,0 ± 1,7*	2,1 ± 0,8*
Маргинальные доноры (n = 16)	3,0 ± 2,3*	9,0 ± 3,1*	0,9 ± 0,6*	5,1 ± 1,7	2,0 ± 0,8

Примечание. \* – достоверно относительно контроля,  $p < 0,05$



Таблица 2

**Ретроспективный анализ результатов трансплантаций почек, полученных от оптимальных и маргинальных доноров (М ± м)**

Группа		Количество реципиентов, %	Восстановление функции почки, сут	Уровень креатинина, ммоль/л	Срок выписки, сут
Оптимальные доноры	Первичная функция почки	31,6	–	0,11 ± 0,01	27,1 ± 2,6
	Отсроченная функция почки	68,4	11,4 ± 1,3	0,16 ± 0,01	33,1 ± 2,3
Маргинальные доноры	Первичная функция почки	33,3	–	0,11±0,01	29,2 ± 4,0
	Отсроченная функция почки	66,7	14,1 ± 2,8	0,19±0,02	41,4 ± 4,6

но, подобные изменения морфометрических показателей тромбоцитов могут негативно сказываться на микроциркуляции органа, вызывая нарушения капиллярного кровотока. В то же время достоверных различий между показателями тромбоцитарного звена гемостаза у оптимальных и маргинальных доноров органов не установлено.

В табл. 2 представлены исходы трансплантаций почек, полученных от обследованных нами оптимальных и маргинальных доноров. Не обнаружено разницы между числом реципиентов с первичной и отсроченной функциями трансплантированной почки в обеих анализируемых группах. Уровни креатинина при выписке реципиентов с ПАТ от маргинальных и оптимальных доноров также оказались практически равнозначными, что согласуется с мнением отечественных и зарубежных трансплантологов, полагающих, что изменения гемостаза у доноров со стандартными и расширенными критериями отбора в целом являются сопоставимыми [8, 11, 12, 14]. Приведенные результаты могут служить еще одним аргументом в пользу расширения пула донорского обеспечения за счет маргинальных доноров, являющегося, несомненно, перспективным и вполне оправданным способом обеспечения растущей потребности донорских органов.

Полученные данные не дают оснований для однозначных выводов о роли гемостазиологических факторов в патогенезе первично нефункционирующего нефротрансплантата. Однако не стоит исключать сам факт влияния нарушений гемостаза реципиента и донора в развитии ряда осложнений пересаженного органа: венозного тромбоза, ишемических повреждений и т. п.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, основываясь на полученных результатах, можно заключить, что как у доноров, так и у реципиентов ПАТ имеются нарушения

клеточного звена гемостаза, которые могут оказывать определенное влияние на функционирование пересаженного органа, провоцировать развитие тромботических осложнений и нарушение микроциркуляции в паренхиме почки. Решением данного вопроса, обеспечивающего успех трансплантации, может быть своевременное исследование состояния гемостаза реципиента и донора ПАТ, а также корректно проведенное кондиционирование потенциального донора в плане профилактики гемостазиологических и васкулярных нарушений. При этом считаем возможным отметить, что витальная компьютерная морфометрия тромбоцитов может служить одним из методов уточняющей диагностики патологии гемостаза на клеточном уровне и найти успешное применение в клинической практике при мониторинге гемостазиологических показателей в процессе кондиционирования потенциальных доноров нефротрансплантата.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Доровских Н.В. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых осложнений пересаженной почки // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2003. № 4. С. 41–45.
2. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 333 с.
3. Михеева Ю.С. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе // Нефрология. 2003. Т. 7. № 2. С. 21–25.
4. Василенко И.А., Шабалин В.Н., Тычинский В.П. и др. Новая технология прижизненной компьютерной фазовой микроскопии: диагностические возможности и перспективы // Радиозлектроника в медицинской диагностике (оценка функций и состояния организма). 1995. С. 164–169.
5. Беляев А.Ю., Мойсюк Я.Г., Ильинский И.М. и др. Роль различных методов исследования в прогнозировании и диагностике первично-нефункционирующего



- трансплантата // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2000. № 3. С. 12–17.
6. *Беляев А.Ю., Мойсюк Я.Г., Ильинский И.М., Тырин В.В.* Современный взгляд на этиологию и патогенез первично нефункционирующего трансплантата почки // Вестник трансплант. и искусств. органов. 1999. № 4. С. 48–54.
  7. *Bühler L., Basker M., Alwayn I.P. et al.* Coagulation and thrombotic disorders associated with pig organ and hematopoietic cell transplantation in nonhuman primates // *Transplantation*. 2000. Vol. 70. № 9. P. 1323–1331.
  8. *Ugarte R., Kraus E., Montgomery R.A. et al.* Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions // *Transplantation*. 2005. Vol. 80. № 6. P. 794–800.
  9. *Friedman A.L., Peters T.G., Jones K.W. et al.* Fatal and nonfatal hemorrhagic complications of living kidney donation // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244. № 4. P. 629.
  10. *Gjertson D.W.* A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes // *Clin. Transpl.* 2002. P. 335–349.
  11. *Stratta R.J., Rohr M.S., Sundberg A.K. et al.* Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 239. № 5. P. 688–695.
  12. *Stratta R.J., Rohr M.S., Sundberg A.K. et al.* Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243. № 5. P. 594–601.
  13. *Ballou A., Gader A.M., Huraib S. et al.* Platelet surface receptor activation in patients with chronic renal failure on hemodialysis, peritoneal dialysis and those with successful kidney transplantation // *Platelets*. 2005. Vol. 16. № 1. P. 19–24.
  14. *McCall S.J., Tuttle-Newhall J.E., Howell D.N., Fields T.A.* Prognostic significance of microvascular thrombosis in donor kidney allograft biopsies // *Transplantation*. 2003. Vol. 75. № 11. P. 1847–1852.
  15. *Orlic P., Vukas D., Drescik I. et al.* Vascular complications after 725 kidney transplantations during 3 decades // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. № 4. P. 1381–1384.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕВОГО ИМПЛАНТАТА «СФЕРО® ГЕЛЬ» И ПЛЕНОЧНОГО ИМПЛАНТАТА «ЭЛАСТОПОБ»® ПРИ ТРАВМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Федяков А.Г.<sup>1</sup>, Древаль О.Н.<sup>1</sup>, Кузнецов А.В.<sup>1</sup>, Севастьянов В.И.<sup>2</sup>, Перова Н.В.<sup>2</sup>,  
Немец Е.А.<sup>2</sup>, Сатанова Ф.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нейрохирургии РМАПО, Москва

<sup>2</sup> ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Центр по исследованию биоматериалов, Москва

<sup>3</sup> ГУ «Научно-исследовательский институт неврологии РАМН», Москва

Целью настоящей работы являлось экспериментальное обоснование применения новых биodeградируемых материалов – гелевого имплантата «Сферо® Гель» и пленочной мембраны «ЭластоПОБ»® отечественного производства – в хирургии поражений периферических нервов. Экспериментальные исследования выполняли на самках нелинейных крыс весом 200–250 г. В опыте использовано 10 животных, выполнено 20 оперативных вмешательств на седалищных нервах. Выполнялось морфологическое изучение полученного материала через 101 сутки после операции. При применении мембраны «ЭластоПОБ»® определялось отграничение нерва от окружающих тканей. Гелевую композицию «Сферо® Гель» перспективно применять при травмах нервной ткани с целью образования рыхлого рубца в зоне повреждения. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать заключение о возможности и целесообразности применения биodeградируемых материалов в хирургическом лечении поражений периферической нервной системы.

*Ключевые слова:* периферическая нервная система, «Сферо® Гель», «ЭластоПОБ»®

## EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION GEL IMPLANT «SFERO® GEL» AND FILM IMPLANT «ELASTOPOB»® AT A TRAUMA OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN EXPERIMENT

Fedyakov A.G.<sup>1</sup>, Dreval O.N.<sup>1</sup>, Kouznetsov A.V.<sup>1</sup>, Sevastianov V.I.<sup>2</sup>, Perova N.V.<sup>2</sup>,  
Nemets E.A.<sup>2</sup>, Satanova F.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate education, neurosurgery department, Moscow

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

<sup>3</sup> Research Institute of Neurology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The purpose of the present work was the experimental substantiation of application of new biodegraded materials: gel implant «Sfero®Gel» and a film membrane of «ElastoPOB»® a domestic production, in surgery of defeats of peripheral nerves. Experimental researches carried out on females of nonlinear rats, is powerful 200–250 gramme. In experience 10 animals are used, 20 operative interventions on sciatic nerves are executed. Morphological studying of the received material in 101 days after operation was carried out. At application of a membrane «ElastoPOB»® it was defined delimitin of peripheral nerves from surrounding tissue. A film membrane of «ElastoPOB»® is perspective to apply at traumas of a nervous fabric for the purpose of formation of a friable hem in a damage zone. On the basis of the received experimental data it is possible to make the conclusion about possibility and expediency of application of biodegraded materials in surgical treatment of defeats of peripheral nervous system.

*Keywords:* peripheral nervous system, «Sfero®Gel», «ElastoPOB»®

Статья поступила в редакцию 18.09.09 г.

**Контакты:** Федяков Артем Григорьевич, ст. лаборант кафедры нейрохирургии РМАПО, врач-нейрохирург ГКБ им. С.П. Боткина. Тел. 8-916-427-78-47, e-mail: fedart@bk.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения периферических нервов составляют до 10% от всех видов травм и сопровождаются высокой степенью инвалидизации (до 60%) [1]. До 95% случаев переломы костей верхних конечностей и в 10% переломы бедренной кости сопровождаются травмами периферических нервов. Формирование гематомы в области травмы увеличивает вероятность повреждения нерва в 4,4 раза. Одну треть от всех заболеваний периферической нервной системы составляют туннельные компрессионно-ишемические невропатии. Таким образом, восстановление функции поврежденных периферических нервов является актуальной проблемой.

О возможности сшивания поврежденных периферических нервов упоминается в работах Гиппократов, Галена, Авиценны. Еще Пауль Аегина (Paul of Aegina, 625–690) впервые указал на необходимость сближения концов нерва перед зашиванием раны. Первым наложил хирургический шов на пересеченный нерв Феррара Габриеле (Gabriele Ferrara, 1543–1627). В 1882 г. Mikulicz применил швы, уменьшающие напряжение между сшиваемыми фрагментами нерва. В 1884 г. Нелатон (Nelaton) описал вторичный нервный шов. Выполнение операций в XX веке на периферических нервах с использованием микрохирургической техники привело к значительному улучшению результатов лечения. Однако, несмотря на успехи микрохирургии, актуальность этой проблемы остается высокой и по сегодняшний день.

Главным препятствием на пути регенерирующих нервных волокон является зона рубца между концами сшитого нерва. Основой успешной регенерации является прораствание нервных волокон проксимального фрагмента в дистальный, с минимальной потерей аксонов на линии шва. Рубцово-спаечный процесс, развивающийся в области травмы, может привести к возникновению необратимого неврологического дефицита вследствие адгезии нерва с рубцовой тканью и его последующей компрессии. Процесс образования грубого рубца в области оперативного вмешательства непредсказуем, что приводит к инвалидизации пациентов даже после безуспешно выполненной операции. Консервативные методы лечения этого осложнения зачастую являются неэффективными, а повторные операции приводят к усугублению ситуации [4]. С целью уменьшения плотности рубца в области пересечения была предложена имплантация в область травмы различных биоматериалов. Satou (1986 г.) обнаружил, что регенерация периферических нервов может быть улучшена при использовании экзогенных материалов, в частности коллагена [5]. В работах Keeley (1993 г.) по изучению регенерации седалищных нервов сделан вывод, что коллагеновый гель может

служить идеальной матрицей для факторов роста. Labrador и соавт. (1998 г.) показали, что применение менее концентрированных гелей на основе коллагена или ламинина способствует более успешной регенерации периферических нервов крыс по сравнению с более концентрированными гелями и солевым раствором. Verdu, Labrador (2002) применяли коллагеновые и ламининовые гели с упорядоченной структурой волокон путем воздействия на них магнитного поля и гравитации (в вертикальном и горизонтальном направлении). Гели с упорядоченной структурой способствовали улучшению регенерации аксонов.

В настоящее время разрабатываются различные материалы для интраоперационной имплантации в область травмы с целью предотвращения компрессии нерва рубцовой тканью. Гиалоглидный (hyaloglide) гель, являющийся полисахаридом – производным гиалуроновой кислоты, снижал образование периневральных спаек в экспериментальных операциях на крысах. «NeuraWrop™» является коммерческим продуктом компании Integra LifeSciences Corporation (США) представляющим собой пористую, коллагеновую мембрану для обворачивания нерва в области травмы. Таким образом, различными авторами были получены экспериментальные данные о положительном влиянии биоматериалов на регенеративные процессы нервной ткани и уменьшение постоперационной рубцово-спаечной компрессии, улучшающие исходы оперативного лечения периферических нервов.

Целью настоящей работы является экспериментально-клиническое обоснование применения новых имплантируемых биodeградируемых материалов: гелевого «Сфера®Гель» и пленочной мембраны «ЭластоПОБ»® отечественного производства в хирургии поражений периферических нервов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Инъекционная композиция гетерогенного геля «Сфера®Гель» (ТУ 9398-001-54969743-2006). «Сфера®Гель» обладает следующими физико-механическими, биологическими и функциональными свойствами: высокой биосовместимостью на белковом и клеточном уровне как готового изделия, так и продуктов биodeградации; регулируемым временем биodeградации от нескольких недель до нескольких месяцев; способностью к порообразованию непосредственно при контакте с биологическими средами, что облегчает процессы неоваскуляризации матрикса; выполняет функции каркаса и питательной среды для функционирующих клеток в условиях *in vitro* и *in vivo*; стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток; не изменяет свои медико-технические свойства после стерилизации.

2. Мембрана биополимерная деградируемая «ЭластоПОБ»® (ТУ 9398-002-54969743-2006) изготавливается на основе высокоочищенного бактериального сополимера полиоксидебутирата с валератом и полиэтиленгликоля. Среднее время биорезорбции пленочного покрытия в организме – до 1 года. Конечными продуктами биodeградации являются CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. Экспериментально доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства «ЭластоПОБ»® способствующие регенерации собственных клеток пациента в местах повреждения тканей.

Оба изделия разработаны в Центре по исследованию биоматериалов ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» и произведены в ЗАО «Биомир-сервис» (Москва) [1, 2].

В опыте на крысах с экспериментальной травмой центральной и периферической нервной системы были применены имплантаты «Сферо®Гель» и «ЭластоПОБ»®. Экспериментальные исследования выполняли на самках нелинейных крыс весом 200–250 г. В опыте использовано 10 животных – 20 оперативных вмешательств (на обеих задних конечностях) на седалищных нервах под перитонеальным наркозом (анестетиком являлась смесь кетамина и тиопентала). По характеру вмешательства все животные были разделены на четыре группы: 1-я (контроль) – перерезка седалищного нерва без введения каких-либо средств; 2-я – перерезка седалищного нерва с введением в зону операции только «Сферо®Геля»; 3-я – место перерезки только обворачивали имплантируемой мембраной «ЭластоПОБ»®; 4-я – в зону операции вводили гелевую композицию «Сферо®Гель» и обворачивали мембраной «ЭластоПОБ»®. Животных выводили из эксперимента на 101-е сутки путем передозировки теопенталового наркоза. После вскрытия извлекали участок оперированного нерва с прилежащими тканями и подвергали морфологической обработке. Выбор времени окончания эксперимента определяется тем, что на 101-й день заметно формирование восстановительных процессов с завершившимися дегенеративными процессами. Препараты готовили по стандартным методикам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе без применения каких-либо препаратов после операции в месте перерезки седалищного нерва определялась расслоенная рубцовая ткань. Эпиневррий представлял собой грубую соединительную ткань, обедненную клеточными элементами и сосудами. Соединительно-тканые волокна эпиневррия распространялись в окружающую мышечную ткань. Нервная ткань периферического нерва была замещена плотной рубцовой

соединительной тканью, волокна которой располагались поперечно длиннику. В ткани рубца наблюдались единичные сосуды малого диаметра и клетки мезенхимального ряда (фибробласты, фиброциты). Среди волокон соединительной ткани в небольшом количестве обнаруживались регенерированные нервные волокна, состоящие из осевых цилиндров и оболочек (рис. 1–2).

Во 2-й группе животных с перерезанным седалищным нервом с введением в зону операции только «Сферо®Геля» в зоне операции определялся сформированный соединительно-тканый рубец. «Сферо®Гель» в области пересечения не обнаружен. Сосуды соединительно-тканого рубца седалищного нерва были в основном среднего диаметра со стазом эритроцитов. Ствол нерва в области перерезки



Рис. 1. Общий вид седалищного нерва в области перерезки. 101-е сутки после операции. 1 – рубцовая ткань; 2 – эпиневррий; 3 – мышечная ткань. Ван-Гизон. ×60

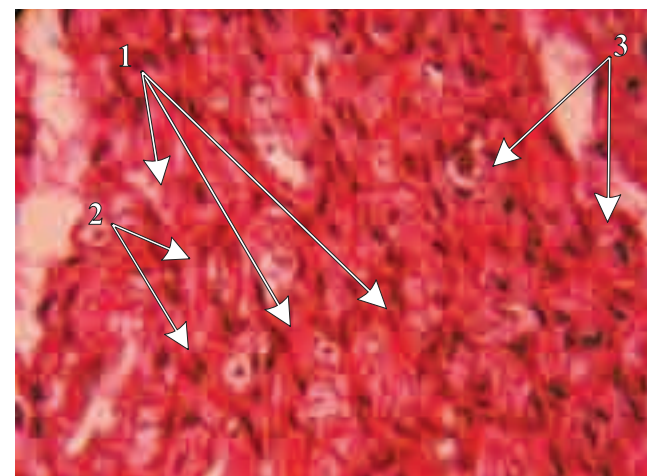
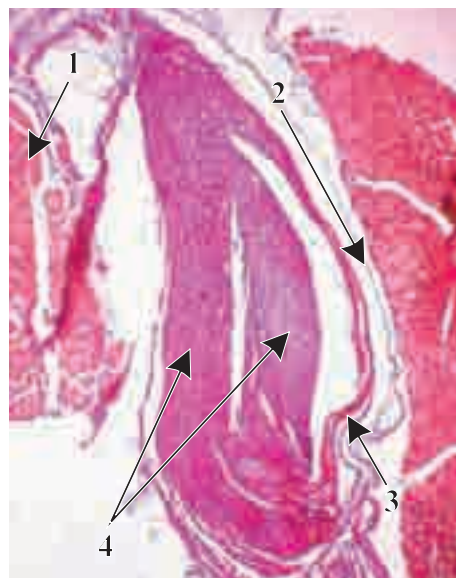


Рис. 2. Рубцовая ткань в области перерезки седалищного нерва. 101-е сутки после операции. 1 – осевые цилиндры; 2 – соединительно-тканые волокна; 3 – фибробласты. Ван-Гизон. ×1000

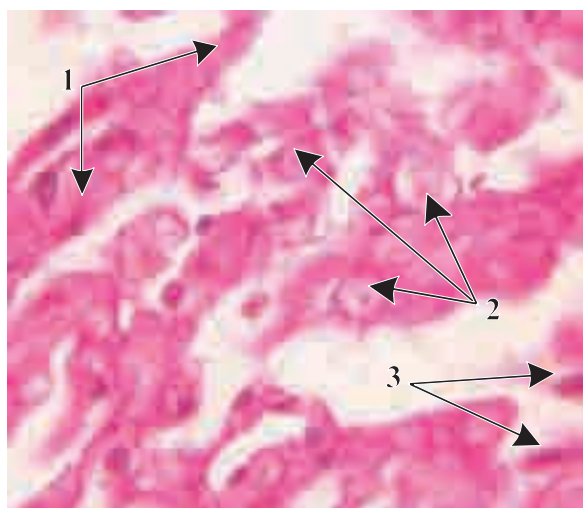




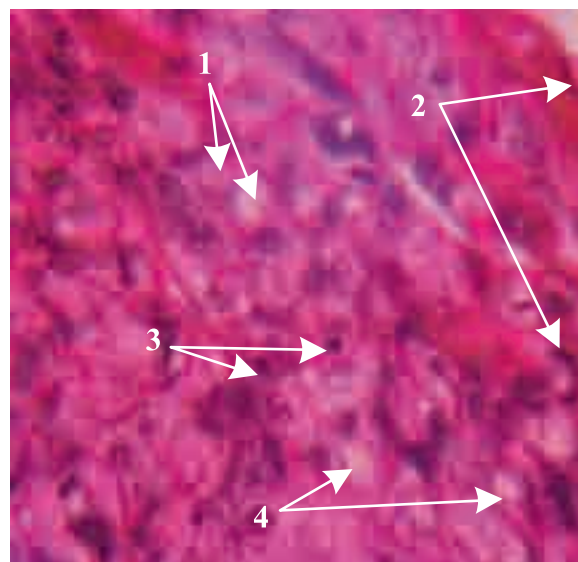
**Рис. 3.** Периферический нерв в области перерезки с использованием гелевого имплантата «Сферо®Гель». 101-е сутки после операции. 1 – пучок нерва; 2 – эпиневррий; 3 – мышечная ткань. Ван-Гизон. ×60



**Рис. 5.** Периферический нерв в области перерезки с использованием мембраны «ЭластоПОБ®». 101-е сутки после операции. 1 – мышечная ткань; 2 – соединительная ткань мембраны «ЭластоПОБ®»; 3 – эпиневррий; 4 – пучки нерва. Ван-Гизон ×60



**Рис. 4.** Рубцовая ткань в области перерезки седалищного нерва с использованием «Сферо®Геля». 101-е сутки после операции. 1 – соединительно-тканые волокна; 2 – осевые цилиндры; 3 – фибробласт. Ван-Гизон. ×1000



**Рис. 6.** Рубцовая ткань в области перерезки седалищного нерва с использованием мембраны «ЭластоПОБ®». 101-е сутки после операции. 1 – осевые цилиндры; 2 – фибробласты; 3 – шванновские клетки; 4 – полости. Ван-Гизон. ×1000

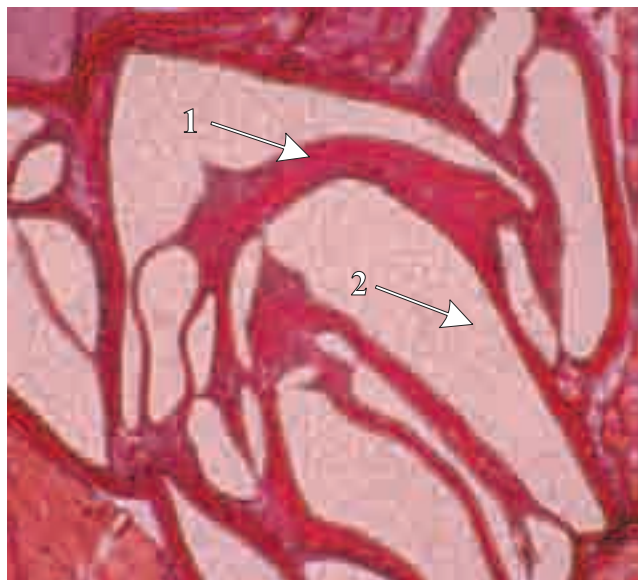
был представлен рубцовой соединительной тканью. В области рубца отмечались единичные регенерирующие аксоны (рис. 3–4).

В 3-й группе, где место перерезания нерва только обертывали имплантируемой мембраной «ЭластоПОБ®», на 101-й день между нервом и мышечной тканью в препарате была обнаружена мембрана «ЭластоПОБ®». Рубец в области перерезки представлял собой соединительную ткань, состоящую из коллагеновых волокон, клеточных элементов (фибробласты, фиброциты). Среди соединительно-тканых волокон рубца определялись единичные регенерирующие аксоны (рис. 5–6).

В 4-й группе, где в зону операции вводили гелевую композицию «Сферо®Гель» и обворачивали мембраной «ЭластоПОБ®», в зоне операции обра-

зовался соединительно-тканый рубец, сросшийся с мембраной «ЭластоПОБ®» на ограниченном участке, в области нижнего полюса нерва. В области перерезки определялся нерв, замещенный грубым соединительно-тканым рубцом и окруженный мембраной «ЭластоПОБ®». В области соприкосновения с мышечной тканью и нервом ткань пленки состояла из нежных соединительно-тканых волокон. В области свободных участков определялось разрастание соединительной ткани. Отмечалось

массивное разрастание соединительной ткани при применении гелевого имплантата «Сферо®Гель» и мембраны «ЭластоПОБ»® в отдалении от нерва в виде ажурной сети, образующей многочисленные полости. Стенки сети представляли собой соединительно-тканые пластины, образованные в результате перерождения матрикса «Сферо®Гель». В полостях обнаружена прозрачная ячеистая субстанция (рис. 7–8).



**Рис. 7.** Соединительная ткань в области периферического нерва при применении «Сферо®Геля» и мембраны «ЭластоПОБ»®. 101-е сутки после операции. 1 – соединительная ткань в области введения геля «Сферо®Гель»; 2 – ячеистая субстанция. Ван-Гизон. ×600



**Рис. 8.** Гелевый имплантат в области периферического нерва при применении «Сферо®Геля» и мембраны «ЭластоПОБ»®. 101-е сутки после операции. 1 – гель «Сферо®Гель»; 2 – соединительно-тканые волокна; 3 – лейкоцитарная инфильтрация «Сферо®Геля». Ван-Гизон. ×600

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На 101-й день послеоперационного периода, по данным морфологических исследований, во всех группах – как в контрольной, так и в экспериментальных – нервные волокна были частично сохранены и состояли из осевого цилиндра и оболочки. Соединительная ткань, заместившая пленочную мембрану, окружала периферический нерв, прилегая к эпиневирию и мышцам. Распространения соединительно-тканых волокон пленки в эпиневирий не обнаружено. Сдавления нерва соединительной тканью не выявлено. Явлений утилизации геля в виде его лейкоцитарной инфильтрации, а также прорастания соединительной ткани не наблюдалось. При совместном применении гелевой композиции и пленочной мембраны отмечалось практически полное замещение «Сферо®Геля» на соединительную ткань, имеющую вид ажурной сети.

При применении пленочной мембраны «ЭластоПОБ»® определялось отграничение периферического нерва от окружающих тканей. Между нервом и рыхлой соединительной тканью, образовавшейся при деградации пленки, находилось пространство, не содержащее рубцовой ткани. Применение гелевой композиции «Сферо®Гель» без дополнительных методов ее фиксации в области повреждения периферического нерва неэффективно, так как она распространяется в нижележащие межтканевые промежутки под действием гравитации и мышечных сокращений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных экспериментальных данных можно сделать заключение о возможности и целесообразности применения биodeградируемых материалов при поражении периферической нервной системы. Пленочная мембрана «ЭластоПОБ»® может применяться при оперативных вмешательствах на периферических нервах с целью предотвращения их послеоперационной компрессии рубцовыми тканями. Гелевую композицию «Сферо®Гель» перспективно применять при травмах нервной ткани с целью образования рыхлого рубца в зоне повреждения. На настоящий момент нами выполнено 24 операции по поводу травматического поражения периферической нервной системы: ветвей плечевого сплетения, общего малоберцового и лучевых нервов, с применением «ЭластоПОБ»® и «Сферо®Геля» (при сшивании нервных стволов плечевого сплетения). В ближайшем послеоперационном периоде каких-либо осложнений не выявлено.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Известкова Т., Берснев В., Кокин Г. И. др.* Эффективность применения фотокриотерапии синего спектра в лечении повреждений периферических нервов // Материалы IV съезда нейрохирургов России. Москва, 2006. С. 521–522.
2. *Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф. и др.* Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс «Сферогель»™ для клеточной трансплантации // Перспективные материалы. 2004. № 2. С. 52–59.
3. *Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А.* Биодegradуемый биополимерный материал «ЭластоПОБ»™ для клеточной трансплантации // Перспективные материалы. 2004. № 3. С. 35–41.
4. *Emanuel A. Palatinsky, Gliatech Inc., Cleveland O.* Antiadhesion Barrier Gels in Peripheral Nerve Surgery // Seminars in Neurosurgery. 2001. № 12. P. 93–99.
5. *Satou T., Nishida S., Hiruma S. et al.* A morphological study on the effects of collagen gel matrix on regeneration of severed rat sciatic nerve in silicone tubes // Acta Pathol Jpn. 1986. Feb. 36 (2). P. 199–208.

**УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**

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

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



Ф. СП-1

**ВЕСТНИК**  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ

80248  
(индекс издания)

КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ

**на 2009 год по месяцам**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

**Куда**  
(почтовый индекс)

**Кому**  
(фамилия, инициалы)

(адрес)

---

Ф. СП-1

**ВЕСТНИК**  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на журнал 80248  
(индекс издания)

**на 2009 год по месяцам**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

**Куда**  
(почтовый индекс)

**Кому**  
(фамилия, инициалы)

(адрес)



## ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНОГО ПРАВА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ, ОТНОСЯЩЕЕСЯ К СПОСОБУ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЮДЕЙ И РАСПОРЯЖЕНИЯ ДАННЫМ ПРАВОМ

*Шахматова Т.Б., Никитина М.В.*

ФГУ «Федеральный институт промышленной собственности», Москва

В работе рассмотрены позиции отечественного и зарубежных патентных ведомств по вопросу правовой охраны изобретений, относящихся к способам диагностики, лечения, профилактики заболеваний людей (далее медицинским способам). Показана несостоятельность доводов, обосновывающих исключение медицинских способов из охраны. Авторами проанализированы законодательные возможности регулирования использования изобретений, относящихся к медицинским способам, со стороны государства.

*Ключевые слова:* медицинские изобретения, реализация исключительного права

## FEATURES OF THE EXCLUSIVE RIGHT TO INVENTION RELATED TO THE METHOD OF DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION OF DISEASE IN HUMANS AND DISPOSAL OF THIS RIGHT

*Shakhmatova T.B., Nikitina M.V.*

Federal Institute of Industrial Property, Moscow

The positions of the national and international Office for intellectual property on the questions of providing the legal protection in the capacity of innovations to the methods of diagnostics, therapy, disease prevention (further medical methods) are considered in this work. The inability of arguments, which prove the exclusion of the medical methods out of the legal protection is described. The author analyses legislative possibilities of regulation of the innovation usage, referred to the medical methods from the side of the Government.

*Keywords:* medical inventions, features of the exclusive right

Не вызывает сомнений целесообразность патентования изобретений медицинского назначения, относящихся к устройствам и веществам. При таких конкретных материальных объектах изобретений, как правило, легко установить факт нарушения исключительных прав патентообладателя.

Использование указанных изобретений обычно предполагает организацию производства их объектов: хирургических инструментов, лекарственных средств, диагностической аппаратуры и т. п. Это обстоятельство, общее с изобретениями иных назначений, отодвигает на задний план чисто медицинскую специфику названных объектов. В этих случаях вопросы реализации исключительного пра-

ва и распоряжения данным правом ясно просматриваются с учетом экономической выгоды в условиях рынка.

Иная ситуация возникает, когда предметом изобретений становятся медицинские способы.

В соответствии с Европейской патентной конвенцией (ст. 53) [1] методы хирургического или терапевтического лечения организма человека или животного и методы диагностики, осуществляемые на организме человека или животного, исключены из патентоспособных объектов. Причем продукты, в частности устройства, вещества, применяемые в указанных методах, являются объектами патентных прав.

*Статья поступила в редакцию 16.09.09 г.*

**Контакты:** Никитина Марина Владимировна, к. м. н., отделение по планированию научных исследований.

**Тел.** 8-903-231-38-38, **e-mail:** transplant2009@mail.ru



Российским патентным законодательством, в отличие от законодательств большинства стран Европы и европейского патентного ведомства, таким объектам правовая охрана в качестве изобретений предоставляется. Причем какие-либо ограничения объема охраны, принципиальные отличия в оценке патентоспособности медицинских способов, как по смыслу норм права [2], так и в практике патентных поверенных [5], отсутствуют. В качестве исключения следует указать решения, касающиеся способов клонирования человека, способов модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека, использования человеческих эмбрионов в промышленных и коммерческих целях, которые не могут быть объектами патентных прав (п. 4 ст. 1349 ГК РФ) [2].

Отечественные изобретатели новых медицинских способов обычно рассматривают заявку на изобретение как результат серьезного научного исследования. В этих случаях важно, что патент не только предоставляет исключительное право на использование изобретения, но и удостоверяет приоритет, авторство разработчиков.

Дискуссии на страницах печати, обсуждения в ходе рабочих контактов с представителями зарубежных патентных ведомств показывают, что официальный запрет правовой охраны медицинских способов в этих странах поддерживается далеко не всеми и обусловлен прежде всего соблюдением установившейся практики.

Наиболее ценным для понимания общих тенденций в мировом общественном мнении является утверждение, что предоставленная самой себе патентная система будет работать, чтобы гарантировать защиту только новых и полезных изобретений, а любое запрещение противоречит системе и должно быть отменено. Важно и то, что разрешение патентования не в состоянии ограничить свободу лечения.

Основные аргументы против патентования обсуждаемых способов носят моральный характер. Этические проблемы неминуемо возникают, когда патентообладатель запрещает другим лицам использование медицинского способа, реализуя свое исключительное право. Нам кажется, что опасность такого запрета преувеличена, и недоступность для практикующих врачей запатентованных методов существует скорее теоретически, нежели на самом деле.

Обратимся к ГК РФ, который среди действий, не являющихся нарушением исключительного права на изобретение, указывает использование изобретения для нужд, не связанных с предпринимательской деятельностью, если целью такого использования не является получение прибыли или дохода (4 ст. 1359) [2].

Если морально-этические проблемы и существуют, то они в полной мере могут быть отнесены и к медицинским устройствам и веществам, которые успешно патентуются.

Если любому человеку должно быть гарантировано медицинское обслуживание без каких-либо ограничений, то этот тезис требует отмены запрета на использование в равной степени как медицинских способов, так и устройств и веществ.

Об «искусственности» запрета на патентование медицинских способов свидетельствует и известная условность границ между патентуемыми и не патентуемыми объектами медицинского назначения.

Например, согласно европейской практике, способы диагностики заболеваний человека, для осуществления которых не требуется специальных медицинских знаний, относятся к числу охраноспособных объектов, а способы того же назначения, требующие специальных медицинских знаний, уже не охраноспособны.

Приведем другой пример. Кардиостимулятор, представляющий собой устройство, является охраноспособным объектом. Способ же его установки на теле человека не охраноспособен, хотя понятно, что использование кардиостимулятора предполагает его непрременную имплантацию или контакт с телом человека.

Нередко вопросы отнесения объектов медицинского назначения к категории не охраноспособных вызывают споры и решаются в судебном порядке.

Понимая важность стимулирования изобретательства в наиболее значимых областях медицины, например в области диагностики и лечения СПИДа, немецкие коллеги в процессе личного общения оценивают положительно целесообразность патентования способов лечения и диагностики этой опасной болезни.

Современное развитие медицины, появление, например, нового хирургического направления – малоинвазивной эндовидеохирургии – предъявляет особые требования не только к специальным инструментам, оборудованию, но и методам работы с ними. Нередко именно оригинальные оперативные доступы, новые приемы выполнения вмешательств позволяют осуществить уникальные операции в эндохирургии, которые заслуженно могли бы составить предмет патентоспособного изобретения.

Кроме того, применение в здравоохранении многих современных устройств и веществ, правомерность правовой охраны которых в качестве изобретений признается всеми, часто невозможно без разработки и использования новых медицинских способов.

Патентная охрана медицинских технологий, требующих, как правило, крупных материальных затрат, представляется нам логичной. Такой подход

к медицинским способам существует в патентных законодательствах некоторых зарубежных стран, например в США, частично Японии, Австралии, странах СНГ, где предметом правовой охраны в качестве изобретений могут быть и медицинские способы. Причем патентование практически всех без исключения медицинских изобретений не сопровождалось сообщениями о каких-либо «тяжелых последствиях или бедственных эффектах» этой практики.

Необходимо также отметить, что новый способ, являющийся предметом изобретения, «можно обойти», предлагая дальнейшее усовершенствование решаемой с его помощью задачи. В этом случае он может стать «толчком» к развитию нового направления в той или иной области медицины.

По нашему мнению, их исключение из охраны сопровождается ущемлением прав изобретателей-врачей, потерей возможности официального удостоверения авторства, приоритета оригинальных медицинских технологий, сдерживает поиск и внедрение последних. Представляется, что вопрос о целесообразности патентования обсуждаемых изобретений и его задачах с учетом своих научных и коммерческих интересов должны решать сами разработчики.

В этой связи для гармоничного развития изобретательского творчества во всех областях медицины нам кажется оправданной правовая охрана в качестве изобретений объектов различных видов, в том числе и медицинских способов. Возможные негативные стороны такой охраны, обусловленные морально-этическими проблемами, по нашему мнению, могут и должны быть урегулированы государством.

В настоящее время законодательно определен порядок использования медицинских изобретений, предполагающий обязательное получение соответствующего разрешения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее, МЗиСР РФ).

Применение (осуществление) на территории Российской Федерации (далее РФ) способа, в котором используется изобретение, относящееся к медицинскому способу, любым лицом, в том числе патентообладателем, возможно только после получения в установленном порядке разрешения МЗиСР РФ. В полномочия федеральных органов государственной власти в области охраны здоровья граждан входит выдача разрешений на применение новых медицинских технологий, включая новые методы профилактики, диагностики и лечения [4].

Указание на необходимость получения упомянутого выше разрешения со ссылкой на соответствующий нормативный акт содержится во всех решениях о выдаче патента на изобретение, относящееся к медицинскому способу, которые направляются ФГУ ФИПС заявителем.

Настоящий порядок распространяется и на применение (осуществление) на территории РФ относящихся к медицинскому способу служебных изобретений, а также изобретений, созданных при выполнении работ по договору или государственно-му или муниципальному контракту.

В компетенции МЗиСР РФ разработка регламентированного порядка предоставления заключений относительно использования в клинической практике медицинских способов, признанных патентоспособными изобретениями и защищенными патентами.

В установленных законом случаях Правительство РФ имеет право разрешить использование изобретения без согласия патентообладателя с уведомлением его об этом и с выплатой ему соразмерной компенсации (ст. 1360 ГК РФ) [2].

Еще одним механизмом, позволяющим регулировать реализацию исключительного права патентообладателя, является предоставление принудительной лицензии на использование на территории РФ изобретения, в том числе и отнесенного к медицинским способам, в случаях его неиспользования или недостаточного использования (ст. 1362 ГК РФ) [2].

Указанные возможности в определенной степени решают морально-этическую проблему, связанную с возможным запретом использования медицинских способов третьими лицами.

Необходимо разграничивать понятия исключительного права на изобретение, относящееся к медицинскому способу, удостоверяемое патентом, и разрешение на применение новых медицинских технологий, включая новые методы профилактики, диагностики и лечения, выдаваемое МЗиСР РФ.

Для реализации на практике своего исключительного права использования медицинского способа, как было показано выше, патентообладателю необходимо получить указанное выше разрешение. Причем отсутствие патента не является препятствием для внедрения медицинского способа при наличии данного разрешения, при условии что этот способ не нарушает прав других патентообладателей.

По нашему мнению, действующий ГК РФ открывает перед государством широкую перспективу для стимулирования создания и использования медицинских способов-изобретений, то есть выполнения той функции, которая прямо предусмотрена законодательством в области патентного права (ст. 1355 ГК РФ) [2].

Большой потенциал в этом смысле имеет предусмотренная законом возможность заключения государственного или муниципального контракта (ст. 1373 ГК РФ) [2]. Во всех случаях заключения таких контрактов между организациями-исполнителями и МЗиСР РФ последнее вправе обеспечить любым лицам использование эффективных меди-

цинских способов-изобретений, например, на правах безвозмездной простой (неисключительной) лицензии в целях совершенствования оказания медицинской помощи населению.

Важными факторами стимулирования поиска инновационных технологий, в том числе и в области медицины, следует назвать достойное материальное поощрение авторов и создание организационно-финансовых возможностей в учреждениях-работодателях для выгодного распоряжения исключительным правом на изобретение.

В этой связи уместно напомнить, что автор служебного изобретения, изобретения, созданного при выполнении работ по договору, государственному или муниципальному контракту, который не является патентообладателем, имеет право на вознаграждение (п. 4 ст. 1370 ГК РФ) [2]. Причем размер вознаграждения, условия и порядок его выплаты работодателем определяются договором между ним и работником. Правительство РФ вправе установить минимальные ставки авторского вознаграждения.

До настоящего времени продолжает действовать порядок расчета авторского вознаграждения (поощрительного и за использование изобретения), определенный еще в советское время соответствующими нормами Закона СССР «Об изобретениях в СССР» (п.п. 1, 3, 5 ст. 32–34) [3]. При этом предусмотрена также выплата вознаграждения лицам, содействовавшим не только созданию, но и использованию изобретения.

Государственная финансовая поддержка медицинских учреждений, позволяющая не только компенсировать затраты в связи с патентованием медицинских способов, но и дополнительно выделяемая пропорционально вкладу в совершенствование здравоохранения, могла бы стимулировать появление современных инновационных технологий. Дифференцированный подход к поощрению изобретателей с учетом практического использования их изобретений, особенно отобранных государством в качестве наиболее перспективных, позволит врачам увидеть в своих патентах не только научные, но и рыночные составляющие. Сохранение традиционных морально-этических компонентов при этом будет выражаться в доступности для всего населения охраняемых патентами медицинских способов, внедренных законным путем.

Государственные учреждения, разрабатывающие новые медицинские способы, по нашему мнению, должны также иметь финансово-организационную возможность проведения определенных законом выплат для получения и поддержания патентов в силе, а также получения платежей по лицензионным договорам, заключенным с коммерческими организациями.

Идеальная схема использования медицинских способов-изобретений представляется нам следующим образом.

Государственные учреждения соответствующего профиля при поддержке МЗиСР РФ безвозмездно используют эти технологии, используя передовые методики для совершенствования оказания помощи населению в области здравоохранения. В этих случаях материальные вознаграждения авторам и льготы организациям-патентообладателям реализуются за счет государства.

Коммерческие организации для использования охраняемых патентами медицинских способов заключают с патентообладателями (организациями или физическими лицами) лицензионные договоры, руководствуясь соответствующими нормами ГК РФ на возмездной основе.

Пути разумного разрешения проблем, связанных с реализацией исключительного права на изобретения, отнесенные к медицинским способам, и распоряжением данным правом, следует искать в области совмещения принципов медицинского и патентного законодательства при сотрудничестве МЗиСР РФ и ФИПС.

Таким образом, в заключение хотелось бы отметить следующее.

1. По смыслу четвертой части Гражданского кодекса РФ способы диагностики, лечения и профилактики заболеваний людей не могут быть исключены из охраны.
2. В РФ патент на указанные способы исторически несет важную «научную составляющую»: удостоверяет авторство, приоритет, свидетельствует в пользу новизны разработки, является научной публикацией.
3. В мире существует тенденция к расширению объектов правовой охраны, в частности в США упомянутые объекты охранялись патентами на изобретение всегда.
4. Исключение указанных объектов из правовой охраны будет сопровождаться дискриминацией по отношению к врачам-изобретателям, теряющим право на интеллектуальную собственность, приведет к торможению изобретательского творчества по разработке современных медицинских технологий.
5. Государство может активно регулировать процесс использования медицинских способов-изобретений путем:
  - ограничения их использования, отказывая в выдаче соответствующего разрешения;
  - отбора запатентованных изобретений для предоставления безвозмездных неисключительных лицензий государственным предприятиям путем предварительного заключения государственных контрактов.

6. Необходимо предусмотреть финансовую возможность в государственных учреждениях медицинского профиля для уплаты пошлин за регистрацию заявки на изобретения, проведение экспертизы по существу, выдачу патента, а также поощрительное вознаграждение авторам – работникам упомянутого учреждения.

Авторы статьи благодарят редакцию журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» за предоставленную возможность поделиться своими взглядами на использование изобретений, относящихся к медицинским способам.

В настоящей работе только обозначены проблемы, связанные с реализацией исключительного права патентообладателей этих изобретений. Считаем целесообразным обсуждение данных проблем на страницах медицинских периодических изданий. Очень важно, что начало такой дискуссии положено журналом, публикующим материалы, относящиеся к области медицины, основанной на применении новых медицинских технологий.

Отдел медицины и медицинской техники ФГУ ФИПС Роспатента готов принять участие в широком обсуждении вопросов охраны интеллектуальной собственности в области медицины.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Европейская патентная конвенция от 05.10.1977 с измен. (ред. от 29.11.2000).
2. Гражданский кодекс Российской Федерации, часть четвертая, от 18.12.2006 № 230-ФЗ // СЗ РФ, 25.12.2006, № 52 (1 ч.), ст. 5496.
3. Закон СССР от 31.05.1991, № 2213-1 «Об изобретениях в СССР» // Ведомости СРД СССР и ВС СССР, 19.16.1991, № 25, ст. 703.
4. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22.07.1993 №5487-1 // Российские вести. №174, 09.09.1993, с измен. (ред. 31.12.2008), 25), ст. 5.
5. *Земляницын М.А.* Изобретательский уровень – условие патентоспособности изобретения / М.А. Земляницын, В.Н. Фетина. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – М.: ПАТЕНТ, 2006, 106.



## АНАЛИЗ ДОНОРСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ОТДЕЛЕНИЯ ОБЩЕЙ РЕАНИМАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

*Филипцев П.Я., Романовский Ю.Я., Ахметшин Р.Б.*

ГКБ № 7, Московский городской центр трансплантации почки, Москва

Изучено использование донорского пула в отделении общей реанимации ГКБ № 7 г. Москвы как типичного общего реанимационного отделения в период 2005–2008 гг. При количестве пациентов, поступающих в отделение в год, равном 1500–1700, уровень летальности достигает 30% (463–532 умерших в год). Тем не менее процент использования потенциальных доноров составляет 5,8–8,6%. Пациенты, погибающие в отделении общей реанимации в течение первых суток, представляют дополнительные возможности для расширения донорского пула. Реальным путем улучшения ситуации следует считать введение в штат больницы трансплантационных координаторов.

*Ключевые слова:* органное донорство, трансплантационная координация

## ANALYSIS OF DONOR POTENTIAL OF GENERAL INTENSIVE CARE UNIT: THE PROBLEMS AND PERSPECTIVES OF ITS USE

*Filiptsev P.Y., Romanovsky Y.Y., Akhmetshin R.B.*

Clinical Hospital № 7, Moscow centre of kidney transplantation, Moscow

There were studied the use of donor pool in intensive care unit (ICU) at Moscow Clinical Hospital № 7 as a typical general ICU during the period of 2005–2008. If ICU receives the number of patients a year, equal to 1500–1700, mortality rate is 30% (463–532 died per year). Nevertheless, the actual percentage of potential donors is 5,8–8,6%. Thus, patients dying in ICU during the first 24 hours represent additional opportunities to increase the donor pool. The real way to improve the situation should be considered an introduction of transplant coordinators into hospital staff.

*Key words:* organ donation, transplant coordination

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире и в нашей стране имеет место все более возрастающая диспропорция между потребностью в органах для пересадки и их наличием [1, 6, 7]. Это связано с тем, что в последнее десятилетие в большинстве стран мира ежегодный прирост трупных трансплантаций не имеет достоверного увеличения, в то время как число больных в листе ожидания продолжает прогрессивно расти. Так, в 2007 г. в США было зафиксировано 8089 трупных доноров, при этом 21 272 солидных органа было пересажено, в том числе 10 082 почки от трупного донора [5, 7]. В листе ожидания на конец этого года были зарегистрированы 71 862 реципиента [7]. Перспективным пу-

тем для увеличения количества эффективных органных доноров, в первую очередь почки, является использование доноров с расширенными критериями отбора (ДРКО), а также использование в качестве доноров пациентов, погибающих в первые часы после поступления в стационар или внезапно [2–4, 6].

Исследования западных авторов, касающиеся организационных проблем органного донорства, свидетельствуют о том, что немаловажным источником увеличения донорского пула являются доноры с биологической смертью, т. е. доноры с неработающим сердцем (ДНС) [5, 7]. Несмотря на большое количество работ, оценивающих состояние донорского пула и перспективы более полного

*Статья поступила в редакцию 15.09.09 г.*

**Контакты:** Филипцев Павел Яковлевич, д. м. н., врач-хирург. Тел. 8-905-713-60-47

его использования за рубежом, работ, посвященных этому вопросу в нашей стране, не так много.

**Целью** настоящей работы являлся анализ состояния донорского пула отделения общей реанимации ГКБ №7 г. Москвы, выявление причин недостаточного его использования и определение перспектив для улучшения сложившейся ситуации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами была предложена следующая классификация потенциальных доноров (табл. 1). Необходимость ее создания продиктована невозможностью применения Маастрихтской классификации 1995 года в связи с различиями в законодательстве, регламентирующем саму процедуру донорства. С целью выяснения возможностей больницы скорой помощи в плане ее участия в донорской программе в масштабе города на примере ГКБ № 7 г. Москвы проведен анализ работы отделения реанимации за 4-летний период (с 01.01.05 г. по 01.01.09 г.). Данная база органного донорства выбрана по той причине, что реанимационное отделение ГКБ № 7 является отделением общего профиля и может служить моделью для выводов о сложившейся картине во всех подобных стационарах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В Москве обычно типовое отделение реанимации в больнице общего профиля располагает 10–12 койками. Данные по летальности в отделении реанимации ГКБ № 7 приведены в табл. 2.

Количество ежегодно поступающих в отделение больных, а также умерших имеет практически постоянную величину. Отмечаются относительно стабильные показатели смертности больных в первый час и первые сутки после госпитализации. Последний показатель имеет весьма значительную величину, составляющую примерно 1/3 от общего числа умерших в отделении в течение года.

При учете известных абсолютных противопоказаний к донорству ретроспективно определяется группа умерших больных, которых условно можно обозначить как потенциальные доноры. Патология, наблюдавшаяся у потенциальных доноров, представлена в табл. 3.

При этом, однако, у большей части пациентов, которые изначально могли бы рассматриваться как потенциальные доноры, обнаруживались различные состояния, которые послужили причинами отказа от проведения изъятия у них каких-либо органов (табл. 4).

Таблица 1

**Предлагаемая классификация органных доноров**

Категории и их описание	Пояснения
1. Доноры с работающим сердцем (ДРС)	Доноры с интактной гемодинамикой, т. е. после констатации смерти мозга
2. Доноры с неработающим сердцем (доноры с биологической смертью – ДБС)	Доноры, умершие в отделении реанимации, с общепринятыми критериями отбора
3. Доноры с расширенными критериями отбора (ДРКО, маргинальные доноры), используемые в совокупности с признаками, имеющими место у ДБС	Доноры, которым в отделении реанимации поставлен диагноз «биологическая смерть». Донор, отягощенный сопутствующей патологией (гипертония, диабет, возраст, превышающий 55 лет, донор с явлениями почечной недостаточности)
4. Смерть в момент поступления в отделение реанимации (СМП)	Доноры, умершие либо в машине «скорой помощи» на территории больницы, либо доставленные в шоковый зал реанимации в состоянии клинической смерти; доноры после неэффективной реанимации

Таблица 2

**Госпитализация больных и годовая летальность в отделении реанимации ГКБ № 7 (12 реанимационных коек)**

Годы наблюдения	2005	2006	2007	2008
Смертность				
Количество больных, поступивших в отделение реанимации	1500	1661	1712	1528
Количество больных, умерших в отделении реанимации в течение года (% от поступивших больных)	463 (30,8)	488 (29,4)	532 (31,0)	485 (31,7)
Умершие в течение первого часа (% от всех умерших)	30 (6,4)	32 (6,5)	41 (7,7)	31 (6,4)
Умершие за последующие 23 часа	133 (28,7)	139 (28,4)	146 (27,4)	132 (27,2)
Общее количество больных, умерших в течение первых суток (% от всех умерших)	163 (35,4)	171 (35,0)	187 (35,2)	163 (33,6)

Таблица 3

**Причины смерти больных, которые на первых этапах госпитализации могут быть рассмотрены как потенциальные доноры**

Причина смерти	Годы			
	2005	2006	2007	2008
Изолированная черепная травма	114 (24,3%)	112 (23,8%)	122 (26,0%)	121 (25,0%)
Сочетанная травма	45 (19,9%)	55 (24,3%)	70 (30,9%)	56 (11,0%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	56 (24,1%)	53 (22,8%)	57 (24,5%)	66 (14,0%)
Итого (% от общего числа умерших больных)	215 (46,4)	220 (45,1)	249 (46,8)	243 (50,0)

Особый интерес представляют собой данные, касающиеся летальных исходов, приходящихся на первые сутки госпитализации (табл. 5). Даже при исключении из этого числа больных с явными противопоказаниями (вирусные инфекции, заболевания и травмы, сопровождающиеся нарушением целостности полых органов, наличие признаков сепсиса) оставшиеся больные представляют значительный резерв донорских органов (табл. 6, 7).

Среди умерших в первый час госпитализации более половины должны быть исключены из числа потенциальных доноров. Еще больше исключенных – около 70% – наблюдается среди больных, умерших в течение последующих суток. Основные причины исключения – предельный возраст, сепсис, полиорганная недостаточность, перитониты различной этиологии, длительная гипотония и стойкая олигурия. Исходя из представленных данных, зная

Таблица 4

**Абсолютные противопоказания к донорству и клинические ситуации, являющиеся причиной исключения из числа потенциальных доноров**

Причина исключения и противопоказания к донорству	Годы			
	2005	2006	2007	2008
Возраст более 65 лет	21	20	29	21
Креатинин более 0,3 ммоль/л	15	15	21	17
Олигоанурия/отсутствие реакции на введение мочегонных	12	10	18	12
Полиорганная недостаточность/с превалированием почечной недостаточности	25	20	35	33
Длительная гипотензия	32	35	42	37
Известные заболевания почек	1	0	0	5
Внебольничная пневмония	12	15	29	26
Сепсис	16	15	21	17
Анатомические повреждения во время изъятия органов	1	2	1	1
Экстракраниальная опухоль	12	15	19	17
Неадекватная перфузия почек	1	1	2	2
Положительные пробы на гепатиты В, С, RW, ВИЧ	15	15	19	17
Парамедицинские и судебно-медицинские противопоказания	1	1	2	2
Больные, умершие в течение первого часа	30	32	41	31
Итого (% от общего числа умерших больных)	194 (41,9)	196 (40,1)	279 (52,4)	238 (52,0)

Таблица 5

**Причины смерти больных в течение первых суток после госпитализации**

Диагноз	Годы наблюдения			
	2005	2006	2007	2008
Изолированная черепно-мозговая травма*	35	37	40	29
Тяжелая сочетанная травма*	20	27	39	17
Острое нарушение мозгового кровообращения*	27	28	30	30
Инфаркт миокарда	23	20	15	26
Цирроз печени	11	8	8	9
Острая внебольничная пневмония	9	10	12	9
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	5	5	9	6
Распространенный атеросклероз	5	7	8	6
Экстракраниальная опухоль	4	8	6	8
Разрыв аневризмы брюшной аорты	3	3	3	4
Тромбоз мезентериальных сосудов	5	4	4	3
Диабет I типа	3	3	2	3
Кахексия	0	2	1	3
Панкреонекроз	5	5	6	4
Опиатная наркомания	1	1	0	1
Новообразования головного мозга*	2	3	2	1
Тромбоз эмболия легочной артерии	0	0	0	1
Алкогольная поливисцеропатия	3	1	2	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	2	1	0	1
<i>Итого</i>	163	173	187	162

\* Больные, которые могут быть изначально обозначены как потенциальные доноры

Таблица 6

**Причины исключения из числа потенциальных доноров больных, умерших в течение первого часа и первых суток в 2008 г.**

Причины смерти больных	Умершие больные		Причины исключения из числа доноров
	1-й час госпитализации	1-е сутки госпитализации	
Черепно-мозговая травма + тяжелая сочетанная травма	2	21	Сепсис, бронхопневмония, полиорганная недостаточность, сочетанная травма, длительная гипотензия
Инфаркт миокарда	5	10	Возраст, длительная гипотония, ожирение, длительная олигоанурия
Нарушение мозгового кровообращения	4	7	Длительная гипотензия, большие дозы катехоламинов, ожирение, возраст
Экстракраниальная опухоль	1	7	Экстракраниальная опухоль
Тромбоэмболия легочной артерии	1	–	Тромбоэмболия легочной артерии
Внебольничная пневмония	1	8	Сепсис, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность
Сахарный диабет I типа	1	2	Олигоанурия, дистрофия, длительная гипотония
ХОБЛ	1	–	Сепсис, дыхательная недостаточность
Отравление суррогатами алкоголя	1		Анурия
Цирроз печени		9	Цирроз печени, анемия, полиорганная недостаточность
Желудочно-кишечное кровотечение		6	Анемия, лапаротомия, дыхательная недостаточность
Распространенный атеросклероз		6	Возраст, ожирение, олигурия
Аневризма аорты		4	Разрыв аневризмы аорты
Тромбоз мезентериальных сосудов		3	Перитонит, анурия
Кахексия		2	Полиорганная недостаточность
Панкреонекроз		4	Перитонит
Опиатная наркомания		1	Сепсис
Эритремия		1	Сепсис
Алкогольная поливисцеропатия		1	Дыхательная и полиорганная недостаточность
Итого (% от числа умерших)	17 (54,8)	92 (69,6)	

**Таблица 7**  
**Количество умерших больных в первые сутки (потенциальные доноры) в 2008 г. по исключении известных противопоказаний к донорству**

Время наступления летального исхода	Общее число умерших больных	Исключенные из числа доноров по абсолютным показаниям	Потенциальные доноры
До 1-го часа	31(100%)	15 (48,4%)	16 (51,6%)
До 1-х суток	132 (100%)	89 (67,7%)	43 (32,3%)
<i>Итого</i>	163 (100%)	104 (66,8%)	59 (33,1%)

динамику досуточной летальности в отделении реанимации, а также число использованных доноров, можно оценить те резервы, которые в состоянии привести к активизации донорской программы среди этой группы больных, т. е. больных, умирающих в первые сутки после госпитализации.

Период, следующий за этим промежутком времени, сопровождается, как правило, появлением целого ряда известных противопоказаний, делающих

донорскую процедуру невозможной. Несмотря на значительные, на первый взгляд, показатели смертности и абсолютное число умерших больных, при распределении их по нозологии выявляется большой процент умерших, требующих исключения из числа потенциальных доноров. С целью выяснения вопроса о наличии реального количества доноров, т. е. которые могут быть использованы для трансплантации, нами на материале четырехлетнего периода наблюдения произведен дальнейший анализ летальности в отделении реанимации ГКБ № 7 (табл. 8).

Таким образом, число реальных доноров, т. е. доноров, чьи почки были использованы для трансплантации, составляет от 5,8 до 8,6% от общего числа умерших больных. Группу сомнительных доноров составили поступившие в терминальном состоянии, подозрительные на наличие вирусной инфекции, а также те, о которых не была информирована донорская служба. Последняя категория (от 20 до 30 больных в год) может считаться тем скрытым резервом, который традиционно не используется донорской службой.



Таблица 8

**Использование донорского потенциала отделением общей реанимации**

Общая характеристика летальных исходов и категории доноров	Годы наблюдения			
	2005	2006	2007	2008
Общее количество умерших больных	463 (100%)	488 (100%)	532 (100%)	485 (100%)
Исключенные потенциальные доноры по медицинским причинам	370	390	416	397
Количество реальных доноров (% от общего числа умерших больных)	39 (8,4%)	33 (6,8%)	46 (8,6%)	27 (5,6%)
Неиспользованные по различным причинам (сомнительные) доноры	54 (11,6%)	65 (13,3%)	70 (13,2%)	61 (12,6%)

Таблица 9

**Качественная характеристика реальных доноров по категориям в соответствии с предложенной классификацией**

Категории доноров	2005	2006	2007	2008	Итого
ДРС	20	13	20	9	62 (42,7%)
ДБС	11	10	18	9	48 (33,1%)
ДРКО	7	9	8	8	32 (22,1%)
СМП	1	1	-	1	3 (2,1%)
<i>Итого</i>	39	33	46	27	145 (100%)

Таблица 10

**Причины смерти больных, ставших реальными донорами почки**

Причины смерти	Годы			
	2005	2006	2007	2008
Изолированная черепно-мозговая травма (% от числа реальных доноров)	17 (43,6)	16 (48,5)	22 (47,8)	15 (55,6)
Сочетанная травма	13 (33,3%)	10 (30,3%)	15 (32,6%)	5 (18,5%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	9 (23,1%)	7 (21,2%)	9 (19,6%)	7 (25,9%)
<b>Итого</b> (% от общего числа умерших)	39 (8,4)	33 (6,8)	46 (8,6)	27 (5,6)

Распределение реальных доноров по категориям и причинам смерти представлено в табл. 9, 10.

Таким образом, пул потенциальных доноров, первоначально имеющий место в отделениях реанимации и представляющий собой внушительные цифры, с учетом всех противопоказаний и ограничений уменьшается до незначительного объема. Еще меньшее количество реально используется для трансплантации.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Процентное соотношение числа использованных (реальных) доноров от общего количества умерших больных весьма мало, что ни в коей мере не отражает слабой работы донорской службы, а является свидетельством своеобразной специфики отделения реанимации общего профиля. Число реальных доноров, использованных в реанимации общего профиля на 12 коек, и при ежегодной госпитализации в год, равной 1500–1600 человек, колеблется от 5,8 до 8,4% от общего числа умерших в реанимации больных.

Крайне неэффективно используется донорский потенциал в группе больных, умерших в течение первых суток и часов с момента госпитализации. Практически большинство из этих больных находятся вне сферы информационной и физической досягаемости персоналом, занимающимся донорством.

Именно в этом видятся резервы, используя которые можно в значительной мере приблизиться к улучшению ситуации, сложившейся на сегодняшний день в донорской проблеме. Значительное число неиспользованных по различным причинам доноров связано в основном с недостаточной двусторонней связью между персоналом отделения реанимации и сотрудниками центра донорства. Недостаточная осведомленность, исполнительская дисциплина и отсутствие должного контроля за этим видом деятельности приводят к потере значительного числа реальных доноров.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Реальным путем улучшения ситуации следует считать введение в штат больницы должности трансплантационного координатора, который бы осуществлял постоянную круглосуточную связь между сотрудниками отделения реанимации, отделением трансплантации, центром донорства и администрацией больницы. Подобный подход к решению донорской проблемы в странах с развитой системой трансплантации органов распространен

повсеместно, что в конечном итоге привело в последние десятилетия к наиболее полному использованию донорского пула [3, 6].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донорство органов для трансплантации, особенности ведения доноров со смертью мозга: Методические рекомендации. М., 2005. С. 3–7.
2. *Abouna G.M.* The use of marginal-suboptimal donor organs: a practical solution for organ shortage // *Ann Transplant.* 2004. Vol. 9 (1). P. 62–66.
3. *Matesanz R., Miranda B.* A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model // *J. Nephrology.* 2002. Vol. 15. P. 22–28.
4. *Matzger R.A., Delmonico F.L., Feng S. et al.* Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (Suppl. 4). P. 114.
5. International figures on organ donation and transplantation // *Newsletter Transplant.* Vol. 13. № 1 Sept. 2008. 2007. P. 50.
6. *Tuttle-Newhall J.E., Krishnan S.M., Levy M.F. et al.* Organ Donation and Utilization in the United States: 1998–2007 // *Am. J. of Transplantation.* 2009. Vol. 9. P. 879–893.
7. *Wolfe R.A., Merion R.M., Roys E.C., Port F.K.* Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1998–2007 // *Am. J. of Transplantation.* 2009. Vol. 9. P. 869–878.

## СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Шумаков Д.В.<sup>1</sup>, Шурыгин С.Н.<sup>2</sup>, Тимербаев А.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 12, Москва

Высокая заболеваемость и смертность пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности остается актуальной проблемой для современной медицины. Ортопическая трансплантация сердца является единственным радикальным хирургическим методом лечения таких больных. Однако дефицит донорских органов и возрастающее количество нуждающихся пациентов приводит к поиску новых альтернативных методов хирургического лечения. Несмотря на то что такие общеизвестные методики, как операция Батисты или динамическая кардиомиопластика, у некоторых пациентов имели положительные результаты, на сегодняшний день из-за высокого риска осложнений и низкой эффективности выполнять их не рекомендуется. В данной статье представлен обзор современных и новых направлений в хирургическом лечении пациентов с ДКМП.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, трансплантация сердца

## ACTUAL SURGICAL TREATMENT OF DILATED CARDIOMYOPATHY

Shumakov D.V.<sup>1</sup>, Shurigin S.N.<sup>2</sup>, Timerbaev A.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Clinical Hospital № 12, Moscow

The high mortality and morbidity of patients in terminal heart failure are a therapeutic challenge to modern medicine. Surgically, cardiac transplantation is an excellent treatment for many patients. However, lack of donors combined with an increasing number of patients has led to the search for other surgical strategies. Although other common surgical methods, such as Batista operation or dynamic cardiac myoplasty has a favorable outcome in selected patients, those methods are currently not recommended for treatment of heart failure because of high surgical failure rates. The present paper reviews some of the relevant literature regarding surgical left ventricular remodeling in heart failure.

*Key words:* terminal heart failure, cardiac transplantation

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) весьма актуальна. Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа случаев ХСН во всех странах. Значительный удельный вес среди некоронарогенных заболеваний сердца, приводящих к ХСН, имеет идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

В связи с низкой годичной выживаемостью пациентов (65%) после острого и тяжелого сердечного

эпизода прогноз при прогрессирующей сердечной недостаточности, в частности у больных ДКМП, является неблагоприятным [2].

Средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 1,7 года для мужчин и 3,2 года для женщин, а 5-летняя выживаемость – 25 и 38% соответственно [15, 21]. В предотвращении фатальных осложнений и в отсрочке развития критического состояния пациентов с синдромом ХСН современная лекарственная терапия малоэффективна, а до-

*Статья поступила в редакцию 02.06.09 г.*

**Контакты:** Тимербаев Артем Владимирович, аспирант отделения сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения.  
**Тел.** 8-926-217-95-46, **e-mail:** artentim@mail.ru

ступные хирургические методы лечения имеют ряд ограничений [2].

Поэтому на сегодняшний день остается актуальным поиск новых альтернативных хирургических методов лечения, направленных на восстановление или замещение сердца в зависимости от этиологии заболевания и состояния миокарда [1, 2, 18].

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДКМП

Хирургическое лечение ДКМП придерживается трех направлений: 1) трансплантация сердца; 2) применение систем экстракорпорального кровообращения; 3) органосохраняющие операции с восстановлением насосной функции сердца.

Ортопическая трансплантация сердца является единственным радикальным хирургическим методом лечения больных в терминальной стадии сердечной недостаточности, включая пациентов с ДКМП. После трансплантации сердца выживаемость больных ДКМП свыше одного года составляет 70%, свыше пяти лет – 48%, свыше 10 лет – 20,8% [1, 3–5]. Этот метод лечения не может получить широкого распространения, во-первых, в связи с дефицитом донорских органов, снижением уровня отдаленной выживаемости в результате васкулопатии трансплантата, инфекционных осложнений, возникновения злокачественных новообразований, а во-вторых, в связи с весьма значительными затратами, связанными с обеспечением самой операции и послеоперационного периода [1, 3, 4, 6, 18, 27].

Возрастает роль в лечении больных ДКМП методов вспомогательного и заместительного кровообращения. За последние несколько лет они претерпели значительную модернизацию. Были созданы полностью имплантируемые устройства, что позволило уменьшить количество инфекционных осложнений. Длительное применение механических устройств вспомогательного и заместительного кровообращения ограничивается инфекционными осложнениями, тромбозами и эмболиями.

К органосохраняющим операциям с восстановлением насосной функции сердца относятся: парциальная вентрикулэктомия (операция Батиста), динамическая кардиомиопластика, аннулопластика и/или протезирование клапанов сердца, клеточная кардиомиопластика, ресинхронизирующая терапия и адинамическая кардиомиопластика.

Парциальная вентрикулэктомия (операция Батиста) заключалась в уменьшении полости ЛЖ за счет дозированного иссечения стенки с последующим ушиванием линейным непрерывным швом. Операция Батиста улучшает качество жизни у пациентов в терминальной стадии ДКМП, однако может

рассматриваться только как «мост» к трансплантации сердца [10].

Суть динамической кардиомиопластики заключалась в создании сложной биотехнической системы, использующей энергию сокращения скелетной аутомышцы, апплицированной на сердце. Система состояла из сердца и мышечного лоскута (широчайшей мышцы спины); программируемого электрокардиостимулятора с синхронизирующим кардиальным и стимулирующим мышечным электродами. Улучшение функции желудочков происходило вследствие прямого синхронизированного сокращения скелетной мышцы (компрессионное воздействие мышечного лоскута на стенку желудочков с увеличением нагнетательной способности сердца, улучшением его перфузии) и от опосредованного эффекта в связи с ремоделированием желудочков и уменьшением напряжения стенок желудочков. Целевая группа АСС/АНА и Европейское общество кардиологов не рекомендуют выполнение этих операций из-за их низкой эффективности [1, 7, 8].

У больных ДКМП вследствие выраженного ремоделирования обоих желудочков сердца происходит расширение не только кольца митрального, но также и трикуспидального клапана. Показано, что хирургическое восстановление функции митрального и трикуспидального клапанов приводит к значительному улучшению клинического состояния. У больных с ДКМП рекомендуется выполнять реконструктивные операции на митральном и трикуспидальном клапанах до наступления или вскоре после первых признаков декомпенсации сердечной деятельности [1, 8]. Но эти операции приносят непродолжительное улучшение качества жизни больных.

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДКМП

В последние годы у больных ДКМП исследуется возможность использования ресинхронизирующей терапии. У ряда больных ДКМП были выявлены как межжелудочковые, так и внутрижелудочковые диссинхронии. Длительность интервала QRS составляет 120–150 мс, что обуславливает нарушение согласованной сократительной деятельности желудочков. Исследования, проведенные в Соединенных Штатах Америки, показали, что левожелудочковая или бивентрикулярная электростимуляция у больных дилатационной кардиомиопатией улучшает систолическую функцию без значительного повышения потребности миокарда в энергии [9]. По мнению целевой группы АСС/АНА, синхронизированная бивентрикулярная стимуляция у пациентов с сердечной недостаточностью улучшает желудочковые



сокращения и уменьшает регургитацию крови при недостаточности митрального клапана. Предварительные исследования показали уменьшение симптомов сердечной недостаточности. Отдаленные результаты будут определены в продолжающихся испытаниях [1, 7].

Клеточная кардиомиопластика основывается на регенерации пула миокардиальных сократительных клеток за счет трансплантации донорских клеток. По данным литературы, трансплантация различных видов донорских клеток (скелетные миоциты, стволовые клетки костного мозга и др.) способствует улучшению сократительной функции пораженного миокарда. Но в настоящее время данный метод лечения находится в стадии исследования и развития [2].

Адинамическая кардиомиопластика – это применение приспособлений, направленных на предотвращение прогрессивной дилатации и восстановление формы левого желудочка путем пассивного механического сдерживания слабости ЛЖ. Первые попытки применения адинамической кардиомиопластики в эксперименте проводились Oh J.H., в качестве поддерживающего устройства применялась полипропиленовая сетка. Американская компания «Acorn Cardiovascular, St. Paul, MN» в 1996 г. начала разработку сетчатого экстракардиального каркаса (ЭКК), предназначенного для имплантации на эпикардиальную поверхность сердца. Для производства сетки Acorn «CorCar» использовался полиэтилентерефталат со специальным способом плетения. Ее эффект основывается на перспективе сдерживания дальнейшего развития дилатации полостей сердца [10, 11]. При изготовлении сетки соблюдались три обязательных условия: биосовместимость, способность к конформации и податливость. Также предполагалось, что каркас должен был обладать меньшей податливостью в поперечном направлении и большей – в продольном. Такая конструкция может позволить уменьшить напряжение стенки левого желудочка, устранить его дальнейшую дилатацию и обеспечить беспрепятственную работу сердца [12]. Исследования на собаках с умеренной и прогрессирующей сердечной недостаточностью, вызванной интракоронарной микроэмболизацией, показали, что имплантация сетки Acorn не только предотвращает дилатацию ЛЖ, но и частично уменьшает его размеры. Данные улучшения сопровождалось повышением глобальной функции ЛЖ одновременно с развитием на клеточном уровне обратного ремоделирования [12–15]. При гистологическом исследовании экспериментального аутопсийного материала было выявлено отсутствие хронического реактивного воспаления в зоне контакта эпикарда с сеткой, отсутствие констрикции и повреждения коронарных сосудов [12,

16–19, 28]. Также было выявлено уменьшение степени перерастяжения кардиомиоцитов, снижение потребления ими кислорода и улучшение контр-активной функции миокарда [20, 21].

Первую имплантацию экстракардиального сетчатого каркаса выполнил W.F. Konertz в Берлине в апреле 1999 года. При операции использовался доступ через срединную продольную стернотомию. Имплантация сетки выполнялась в условиях искусственного кровообращения. После имплантации на сердце сетка фиксировалась к эпикарду, иссекался излишек сетки, и края сшивались непрерывным швом по передней поверхности сердца [12, 22, 23]. В ближайшем послеоперационном периоде признаков сердечной недостаточности у оперированных больных не наблюдалось. Несмотря на то что степень структурного ремоделирования левого желудочка после имплантации экстракардиального каркаса по сравнению с динамической кардиомиопластикой была небольшой, отдаленные результаты были лучше. Спустя 3 месяца после операции отмечалось уменьшение напряжения стенки ЛЖ и его обратное ремоделирование [17, 23–26]. Также отмечалось отсутствие побочных эффектов и летальных исходов [12, 18].

В 2004 году было закончено многоцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование по применению экстракардиального сетчатого каркаса «CorCar». В это исследование было включено 300 пациентов с сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по классификации NYHA. По итогам исследования в группе пациентов, которым был имплантирован каркас «CorCar», в сравнении с контрольной группой наблюдалось более значительное снижение конечно-диастолических и систолических объемов ЛЖ, большее увеличение индекса сферичности, существенно повышалось качество жизни пациентов. Различий в смертности и в изменении функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA выявлено не было. Экспериментальные и клинические испытания показали отсутствие констриктивного процесса и отрицательного влияния на венечные артерии после имплантации сетчатого каркаса «CorCar» [17–19].

В РФ методика имплантации экстракардиального каркаса также разрабатывается в РНЦХ РАМН группой ученых во главе с акад. Б.А. Константиновым, д. м. н. А.В. Коротеевым. Суммарно было предложено восемь вариантов каркасов, которые отличались между собой материалом, конструкцией и степенью окутывания верхушки сердца. Особое внимание уделялось упруго-эластичным свойствам материалов. Результатом целого ряда исследований была новая методика изготовления и имплантации экстракардиального каркаса (ЭКК). Для изготовле-

ния экстракардиального каркаса применяли желатинизированный вязаный полиэстер, используемый при производстве сосудистых протезов «Gelweave» (Vascutec, GB). Каркасы изготавливались индивидуально для каждого пациента в точном соответствии с размерами и формой сердца за неделю до операции. Размеры и форму сердца оценивали при помощи МСКТ. Полученные данные подвергали трехмерной реконструкции. После сбора данных о размере сердца начиналось изготовление пластилинового муляжа желудочков в натуральную величину, и на его поверхности сшивался сетчатый каркас. При изготовлении каркаса использовался линейный сосудистый протез, рассекаемый по всей длине. Полученное полотно ткани разрезалось в продольном направлении на полоски шириной 5 мм. Часть полученных полосок разрезалась на фрагменты, длина которых равнялась кривизне наружной поверхности стенок желудочков. Сформированный сетчатый каркас снимался с муляжа и отправлялся на отмывку и стерилизацию.

Имплантация экстракардиального каркаса осуществлялась на бьющемся сердце в условиях искусственного кровообращения. Сетка фиксировалась на задней поверхности сердца в области косоугольного синуса на уровне предсердно-желудочковой борозды одним узловым швом. После размещения сердца в сетке проводилась дополнительная фиксация сетчатого каркаса в области правого и левого плевромедиастинальных сегментов. Данный экстракардиальный сетчатый каркас имел две отличительные особенности. Силовые элементы были сшиты между собой таким образом, чтобы ограничить растяжение камер желудочков в равной степени, как в поперечном, так и в продольном направлении. Следующей особенностью было то, что верхушка сердца закрывалась единой площадкой, к которой фиксировались продольные силовые и опорные элементы. Анализ результатов показал, что на госпитальном этапе не было выявлено случаев ишемии или повреждения миокарда, связанных с его имплантацией. Спустя 10 суток после операции размеры ЛЖ (КДР и КСР) уменьшились на 4–5%, а объемы ЛЖ уменьшились на 10–13%. После имплантации ЭКСК наблюдалось обратное ремоделирование формы ЛЖ, восстанавливалась насосная функция [18]. Имплантация ЭКСК дополнялась уменьшением диаметра полости ЛЖ за счет формирования складки из части его стенки. Для формирования складки применялись плицирующие П-образные швы. При МСКТ-исследовании прооперированных пациентов было отмечено, что складка после операции сохранялась на протяжении 5–6 месяцев, а потом происходило ее постепенное расправление. Несмотря на исчезновение складки, увеличение размеров и объема ЛЖ до исходных цифр наблюдалось лишь к 12–18 месяцам [19].

В Республике Беларусь на базе Белорусской медицинской академии группой ученых было разработано и создано поддерживающее устройство желудочков сердца (ПУЖС) на основе полиэфирного волокна [1]. На сегодняшний день проведены экспериментальные работы по изучению механических и имплантационных свойств ПУЖС [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ вышеизложенного материала показывает, что, несмотря на значительное количество исследований и огромный клинический опыт консервативного и хирургического лечения заболеваний, протекающих с дилатацией полостей сердца и снижением насосной функции желудочков, сохраняется неудовлетворенность имеющимися результатами, что ведет к поиску альтернативных способов лечения. Адинамическая кардиомиопластика остается одним из перспективных направлений органосохраняющих методов лечения заболеваний сердца с синдромом ЗСН. Экспериментальные и клинические испытания имплантации ЭКСК показали отсутствие констриктивного процесса и отрицательного влияния на венечные артерии, но его эффективность требует дальнейших исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Стакан И.Н., Надыров Э.А., Туманов Э.В.* Имплантационные тесты отечественного полиэфирного материала для поддерживающего устройства желудочков сердца, данные морфологического исследования // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2008. № 4. С. 42.
2. *Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Ильинский И.М.* Дилатационная кардиомиопатия. М., 2003. С. 321–374.
3. *Acquatella H.* Dilated cardiomyopathy: recent advances and current treatment // Rev. Esp. Cardiol. 2000. Vol. 53. Suppl. 1. P. 19–27.
4. *Bansch D., Bocker D., Brunn J. et al.* Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36. № 2. P. 566–573.
5. *Batista R.J.V., Kawaguchi A.T., Shimura S. et al.* Transventricular mitral annuloplasty in patient undergoing partial left ventriculectomy // J. Card. Surg. 2001. Vol. 16. № 2. P. 140–144.
6. *Buffolo E., Paula I.A., Palma H., Branco J.N.* A new surgical approach for treating dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation // Arq. Bras. Cardiol. 2000. Vol. 74. № 2. P. 129–140.
7. *Burkhoff D., Holmes J.W., Madigan J. et al.* Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodeling // Prog. Cardiovasc. Dis. 2000. Vol. 43. № 1. P. 19–26.

8. *Chachques J.C.* Cardiomyoplasty: is it still a viable option in patients with end-stage heart failure? // *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*. 2009. Vol. 35. №. 2. P. 201–203.
9. *Chaudhry P.A., Paone G., Sharov V.G. et al.* Passive Ventricular Constraint With the Acorn Prosthetic Jacket Prevents Progressive Left Ventricular Remodeling and Functional Mitral Regurgitation in Dogs With Moderate Heart Failure // *AATS 79<sup>th</sup> Annual Meeting Program*. 1999. P. 66.
10. *Clements I.P., Miller W.L., Olson L.J.* Resting heart rate and cardiac function in dilated cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 1999. Vol. 72. P. 27–37.
11. *Di Donato M., Toso A., Maioli M. et al.* Intermediate survival and predictors of death following surgical ventricular restoration // *Seminars Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. № 13. P. 468–475.
12. *Juilliere Y.* The best in 2000 on heart failure // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2001. Vol. 94. Spec № 1. P. 15–19.
13. *Kumpati G.S., McCarthy P.M., Hoercher K.J.* Left ventricular assist device bridge to recovery: a review of the current status // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Mar; № 71 (3 Suppl). P. S103–8; discussion SI 14–5.
14. *Lembcke A., Dushe S. et al.* Passive external cardiac constraint improves segmental left ventricular wall motion and reduces akinetic area in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Cardio-Thor. Surg.* 2004. № 25. P. 84–90.
15. *Lee D.K.* ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult // *MD Consult Cardiology Guideline Summaries*. March 2002.
16. *Momomura S.* Idiopathic cardiomyopathy: pathophysiology and hemodynamics // *Nippon Rinsho*. 2000. Vol. 58. № 1. P. 18–22.
17. *Nelson G.S., Berger R.D., Fetis B.J. et al.* Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block // *Circulation*. 2000. Vol. 102. № 25. P. 3053–3059.
18. *Nicolini F., Gherli T.* Alternatives to transplantation in the surgical therapy for heart failure // *European Journal of Cardio Thoracic Surgery*. 2009. Vol. 35. №. 2. P. 214–228.
19. *Pilla J.J., Blom A.S., Brockman D.J. et al.* Ventricular constraint using the Acorn cardiac support device (CSD) limits infarct expansion in an ovine model of acute myocardial infarction // *J. of Cardiac Failure*. 2001. № 7 (Suppl 2). P. 40.
20. *Radovanovic N., Mihajlovic B., Selestiansky J. et al.* Reductive annuloplasty of double orifices in patients with primary dilated cardiomyopathy // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73. № 3. P. 751–755.
21. *Rodriguez-Cruz E., Karpawich P.P., Lieberman R.A., Tantengco M.V.* Biventricular pacing as alternative therapy for dilated cardiomyopathy associated with congenital heart disease // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001. Vol. 24. № 2. P. 235–237.
22. *Suma H., Isomura T., Horii T. et al.* Nontransplant cardiac surgery for end-stage cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Jun; № 199 (6). P. 1233–1244.
23. *Schreuder J.J., Steendijk P., van der Veen F.H. et al.* Acute and short-term effects of partial left ventriculectomy in dilated cardiomyopathy: assessment by pressure-volume loops // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. № 7. P. 2104–2114.
24. *Saavedra W.F., Paolucci N., Kass D.A.* Effects of cardioselective K(ATP) channel antagonism on basal, stimulated, and ischaemic myocardial function *in vivo* failing canine heart // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 135. № 3. P. 657–662.
25. *Sabbah H.N., Sharov V.G., Chaudhry P.A. et al.* Six months hemodynamic, histologic and ultrastructural findings in dogs with chronic heart failure treated with the Acorn Cardiac Support Device // *European J. of Heart Failure*. 2001. № 3 (Suppl 1). P. S71.
26. *Timek T.A., Dagum P., Lai D.T. et al.* Pathogenesis of mitral regurgitation in tachycardia-induced cardiomyopathy // *Circulation*. 2001. Vol. 104. № 12 (Suppl 1). P. 147–153.
27. *Villemot J.P., Li Y., Schjoth B. et al.* Advanced cardiac failure. New surgical approaches // *Presse Med.* 2000. Vol. 29. № 36. P. 1995–2003.
28. *Yoo K.J., Li R.K., Weisel R.D. et al.* Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70. № 3. P. 859–865.

## КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА ДОНОРА КАК РЕГУЛЯТОРЫ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В ОРГАНИЗМЕ РЕЦИПИЕНТА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ПЕРЕСАДКЕ ОРГАНОВ

*Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О., Шагидулин М.Ю., Великий Д.А.*

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

В обзоре представлена современная концепция индукции иммунной толерантности. Рассмотрена возможность индукции иммунной толерантности после трансплантации органов с помощью аллогенных клеток костного мозга.

*Ключевые слова: иммунная толерантность, клетки костного мозга, трансплантация*

## DONOR'S BONE MARROW CELLS AS REGULATORS OF IMMUNE TOLERANCE INDUCTION IN RECIPIENT'S OF ALLOGENIC ORGANS

*Onishchenko N.A., Artamonov S.D., Krashennnikov M.E., Bashkina L.V., Nikol'skaya A.O., Shagidulin M.Y., Velikiy D.A.*

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

In this review the modern conception of induction of immune tolerance was presented. Possibilities of immune tolerance induction after organs transplantation by allogenic bone marrow cells were considered.

*Key words: immune tolerance, bone marrow cells, transplantation*

Оценивая более чем полувековую историю трансплантации аллогенных органов в клиниках мира, следует признать, что одним из главных результатов выполнения этих операций является постепенное увеличение числа людей с пересаженными органами. Так, если в 1993 г. их насчитывалось 62 тыс., то в 2002 г. – уже 150 тыс. Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на применение даже самых современных медикаментозных средств посттрансплантационной иммуносупрессии, в организме реципиента постепенно развивается и прогрессирует «хроническая дисфункция» трансплантата, в результате чего функционирование трансплантатов в сроках до 10 лет наблюдается лишь у 55% оперированных больных, а качество жизни этих больных остается весьма низким [20, 26]. Кроме того, у этих больных отмечается высокий риск развития инфекционных, онкологических, сосудистых и гор-

мональных (сахарный диабет) заболеваний, также являющихся причиной высокой смертности людей с пересаженными органами [12, 14, 17, 34].

Относительно короткий средний срок жизни трансплантата приводит к возрастающей потребности в ретрансплантациях, которая не может быть компенсирована из-за прогрессирующего во всем мире дефицита донорских органов. В результате этого от 6 до 14% таких больных не доживают своего трансплантата [30].

Оценивая сложившуюся в трансплантологии ситуацию, Национальный институт здоровья и иммунной толерантности США одобрил в 2003 г. программу по разработке и внедрению в клиническую практику методов, способствующих формированию иммунной толерантности в организме реципиента для отказа от длительного применения медикаментозной иммуносупрессии в посттрансплантаци-

*Статья поступила в редакцию 15.06.09 г.*

**Контакты:** Великий Дмитрий Алексеевич, аспирант лаборатории биотехнологии стволовых клеток. **Тел.** 8-910-435-27-01, **e-mail:** dim\_vel@mail.ru



онном периоде и существенного пролонгирования сроков адекватного функционирования трансплантата. Надежды на выработку иммунной толерантности стали связывать с применением клеточных технологий [37].

### **I. Клетки костного мозга и восстановительная регенерация органов**

Приступая к освоению клеточных технологий в 2000 г., мы первоначально ставили перед собой задачу снизить остроту нехватки донорских органов за счет повышения эффективности регуляции восстановительных процессов в паренхиме поврежденных органов и увеличения сроков их адекватного функционирования на этапе, предшествующем возникновению потребности в осуществлении трансплантации. В опытах на животных с моделированием различных хронических заболеваний, которые всегда сопровождаются иммунной дисрегуляцией, таких как алиментарная дислипидемия и атеросклероз [3, 6], токсический сахарный диабет I типа и сахарный диабет II типа [9], токсический гепатит [7], а также в опытах со специальным моделированием аутоиммунных заболеваний, таких как язва желудка [1], аутоиммунный сахарный диабет I типа [4] и артрозо-артрит коленных суставов [11], мы установили, что аутологичные и аллогенные культивированные прогениторные клетки костного мозга независимо от патогенеза заболевания обеспечивают восстановительную регенерацию поврежденных органов и тканей и способствуют нормализации их функций, степень выраженности которой имеет обратную зависимость от исходно предсуществующей тяжести деструктивных процессов.

Мы установили также, что под влиянием стволовых (прогениторных) клеток костного мозга (ККМ), как гемопоэтической, так и стромальной фракции, при моделировании различных патологических состояний наступают не только местные однотипные регуляторные изменения (ингибирование необратимого апоптоза, улучшение микроциркуляции и восстановление цитокинового баланса), но и системные. Системные изменения касаются прежде всего нормализации измененной структуры центральных органов иммуногенеза (тимус, селезенка) [1, 3, 9]. При моделировании хронических аутоиммунных язв желудка нами было установлено, что восстановление структуры тимуса и селезенки под влиянием ККМ сопровождается перепрограммированием функции этих органов, отражением которой становится пролонгированная коррекция цитокинового дисбаланса в организме – снижение провоспалительных и повышение противовоспалительных цитокинов [2]. О перепрограммировании функций

органов иммуногенеза при восстановительной регенерации органов под влиянием ККМ свидетельствуют наблюдения по устранению дисбаланса между отдельными субпопуляциями Т-клеток (CD8+ эффекторными (цитотоксическими) и CD4+CD25+ иммунорегуляторными) при моделировании и других аутоиммунных патологий, таких как сахарный диабет, ревматоидный артрит, энцефаломиелит. Было показано, что истощение пула CD4+CD25+ Т-регуляторных (Treg) клеток способствует прогрессированию этих хронических заболеваний, тогда как адоптивный перенос Т-регуляторных клеток в организм предотвращает их развитие [15, 25].

Исследования Peng et al. (2004) подтвердили, что при трансплантации аутологичной гемопоэтической фракции ККМ в организме достоверно увеличивается количество функционально активных CD4+CD25+ Treg-клеток, причем эти клетки обнаруживаются не только в органах иммуногенеза и периферической крови, но и в поврежденных тканях, вызывая супрессию эффекторных (цитотоксических) Т-клеток в организме и индукцию восстановительной регенерации тканей. Между тем механизм формирования иммуносупрессивного действия Т-регуляторных клеток на CD8+ эффекторные клетки, с помощью которого предотвращается гибель паренхиматозных клеток в аутоиммунном процессе, остается не до конца изученным. Полагают, что супрессорное действие Treg-клеток с развитием иммунной толерантности наступает: за счет клеточной контактно-зависимой супрессии, опосредуемой через CTLA-4-CD80 или CD86 или через прямые цитолитические механизмы; за счет поглощения Treg-клетками ростового фактора – IL-2, в результате чего ингибируется дифференцировка и пролиферация Т-эффекторных CD8+-клеток, а также индуцируется их апоптоз; важная роль отводится также продукции Т-регуляторными клетками противовоспалительных цитокинов – IL-10, TGF- $\beta$  [44] и активации ко-стимулирующих молекул [42], которые, в свою очередь, способствуют дифференцировке и генерации новых Treg-клеток [48]. Только комбинацией этих механизмов можно объяснить направленную регуляцию иммунологических реакций Т-регуляторными клетками [38].

В результате в настоящее время в регенерационной и восстановительной медицине утверждается точка зрения, согласно которой Т-регуляторные клетки, накапливающиеся в своем собственном организме после трансплантации молодых (прогениторных) гемопоэтических (моноклеарная фракция) или стромальных клеток (фракция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток) костного мозга, приобретают функции регулятора процессов перепрограммирования иммунной

системы и индукции в организме иммунной толерантности. Активированная Treg-клетками иммунная толерантность становится, таким образом, одним из ведущих и универсальных механизмов регуляции иммунного и структурного гомеостаза организма. С помощью этого механизма, как полагают, можно добиться восстановления структуры и функции органов при различных иммунопатологических состояниях в организме: при аутоиммунных заболеваниях, опухолевых процессах, а также при отторжении органов после аллогенной трансплантации [32, 35, 45].

Приступая к разработке технологии формирования иммунной толерантности в организме реципиента при трансплантации аллогенных органов (трансплантационная толерантность), нам необходимо было понять особенности влияния популяции Treg-клеток с супрессорными функциями не на аутоантигены, как при аутоиммунных заболеваниях, а на аллоантигены при трансплантации органа, для того чтобы сохранить его жизнедеятельность без медикаментозной иммуносупрессии. Эту работу мы начали с анализа биологических закономерностей развития криза отторжения.

## II. Индукция иммунной толерантности при аллогенной трансплантации органов

### 1. Условия активации иммунных реакций в организме реципиента

При разработке технологии трансплантационной толерантности в организме реципиента, по нашему мнению, следует исходить из двух принципиальных закономерностей функционирования иммунной системы при аллогенной трансплантации.

*1. Влияние антигенных и иммуногенных стимулов на иммунную систему реципиента со временем ослабевает.*

Действительно, трансплантируемый аллогенный донорский орган по составу белков практически ничем не отличается от собственного аналогичного органа реципиента, так как различия в геноме двух людей менее 0,1%. Иммунологически это выражается в различии по двум десяткам белков, экспрессируемых так называемыми слабыми генами гистосовместимости, по которым и может возникнуть иммунный ответ при трансплантации [29]. Эти белки, как и все прочие белки организма, процессируются антигенпрезентирующими клетками (АПК) и в качестве ткане- и клеточно-специфичных аутоантигенных пептидов презентуются в комплексе с молекулой HLA Т-лимфоцитам. Гены, кодирующие молекулы HLA (главного комплекса гистосовместимости), являются генетическим (наследственным) маркером каждого индивидуума. При совпадении генов,

кодирующих молекулы HLA донора и реципиента, органы можно различить только по аутоантигенным пептидам аллельных вариантов минорных (слабых) генов гистосовместимости, если они имеются. При аллотрансплантации органов или клеток у реципиента не появляются чужеродные белки – антигены, так как тканевой – это не инфекционный иммунитет, при котором распознавание чужеродного антигена начинается с активации врожденных систем иммунитета на патоген, создающей соответствующий провоспалительный фон интерлейкиновой поддержки эффекторной реакции [21, 40].

Антигенпрезентирующие клетки реципиента, осуществив процессинг белков донорского органа, будут презентировать те же самые аутоантигены, что и презентировали раньше. Они не запустят реакцию отторжения, но и не представят новый репертуар антигенных пептидов в тимусе. Реакцию отторжения запускают АПК донора (прямой метаболический путь). Если не было предыдущего контакта реципиента с клетками крови донора, то зрелые лимфоидные клетки реципиента не будут участвовать в отторжении, так как они специализированы на другие антигены, если только нет случайного совпадения или перекрестной реакции на ранее распознанный бактериальный или вирусный патоген [28].

Следовательно, основными участниками запуска реакции отторжения являются АПК донора и наивные Т-клетки реципиента. АПК реципиента могут презентировать своим наивным лимфоцитам антигены только после процессирования белков, синтезирующихся на слабых генах гистосовместимости донора (косвенный метаболический путь). Этот процесс играет роль в основном при хроническом отторжении в посттрансплантационном периоде [37]. Взаимодействие между АПК донора и наивными лимфоцитами реципиента – основная мишень иммуносупрессии [41], так как при их взаимодействии наступает пролиферация и дифференцировка наивных Т-лимфоцитов с образованием эффекторных клеток, которые и реализуют реакцию отторжения трансплантата. Именно поэтому трансплантация проводится на фоне иммуносупрессии. Кроме того, иммуносупрессия защищает реципиента и от последствий обширной хирургической травмы, и от ишемического повреждения донорского органа, которые вызывают массивное поступление в организм аутоантигенов и связанное с этим образование провоспалительных цитокинов, способствующих развитию реакции отторжения органа. Основная задача иммуносупрессии – не допустить в присутствии АПК донора образования зрелых эффекторных форм Т- и В-лимфоцитов, клеток памяти, и конечно, самого криза отторжения. Однако со временем, когда эти процессы стихают и донорские АПК уxo-

дят из организма из-за ограниченности срока их жизни, создается ситуация, когда необходимость в иммуносупрессии становится не столь очевидной. Вместе с тем следует иметь в виду, что при отмене иммуносупрессии иммунная система начинает находиться в неустойчивом равновесии, срыв которого возможен в любой момент и обусловлен влиянием многочисленных факторов, способных сместить равновесие как в сторону толерантности, так и отторжения органа [41].

2. *Отдельные этапы иммунных реакций совершаются в разных специализированных зонах организма.*

Действительно, все реакции распознавания аллоантигена происходят в иммунокомпетентных органах: тимусе, костном мозге, селезенке, лимфоузлах, лимфоидных образованиях кишечника и т. п. В тканях трансплантата протекают только эффекторные реакции уже после распознавания антигена, пролиферации и дифференцировки наивных лимфоцитов ( $T_0$ ) в лимфоидных органах. Если наивный лимфоцит попадет в трансплантируемую ткань и распознает тканеспецифичный аутоантиген на поверхности клетки, то погибает апоптозом он, а не клетка [8]. Только в иммунокомпетентных органах создаются условия для окончательного созревания наивного Т-лимфоцита, но и там этот процесс регулируется множеством условий. При их отсутствии происходит гибель лимфоцита апоптозом либо развивается его анергия (ареактивность). Срок жизни наивного Т-лимфоцита, не прошедшего инициации, составляет около 3 недель. На основании вышеприведенных данных о регуляции трансплантационного иммунитета в организме можно заключить, что при аллогенных пересадках существует принципиальная возможность индукции периферической иммунной толерантности в организме реципиента за счет накопления донор-специфических Т-регуляторных клеток с супрессорными свойствами. Формирование толерантности, возможно, должно проводиться путем «донор-специфического перевоспитания» (кондиционирования)  $T_0$ -лимфоцитов реципиента при контакте с АПК (дендритные клетки с плазматическим фенотипом), выделенными из малодифференцированных клеток костного мозга донора [47, 48]. Мы полагаем, что для практического применения могут быть предложены различные варианты выработки иммунной толерантности, как путем адоптивного переноса Т-регуляторных клеток после стимуляции их аллогенными антиген-активированными АПК (костномозговые дендритные клетки) *in vitro*, так и путем создания адекватных условий для пролиферации и дифференцировки Трег-клеток в организме реципиента *in vivo* под влиянием аллогенных антиген-активированных АПК из костного мозга донора.

## 2. Использование донор-специфических Т-регуляторных клеток для выработки иммунной толерантности при трансплантации органов

Недавние исследования Joffre et al. (2008) подтвердили, что Т-клеточно-опосредованная иммунорегуляция является одним из главных механизмов, ответственных за поддержание антиген-специфической толерантности *in vivo* при развитии острого и хронического отторжения. Развитие трансплантационной толерантности связывают с индуцированным накоплением естественно образующихся в организме активных супрессоров – Трег-клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3+ [46].

Исследования Yamazaki et al. (2003) и Tarbell et al. (2004) показали, что эти клетки пролиферируют и сохраняют свою антигензависимую супрессивную функцию в дозозависимых исследованиях, когда в качестве АПК были использованы активированные антигеном дендритные клетки [43, 47]. Позднее было подтверждено, что антигенспецифичные Трег-клетки, выделенные из периферических лимфоидных органов реципиента, могут быть размножены *in vitro* в присутствии ростовых факторов и аллогенных фидерных клеток (костномозговые дендритные клетки) и при этом сохраняют способность поддерживать свою специфическую супрессивную функцию при адоптивном переносе животному [48]. В опытах с трансплантацией аллогенного костного мозга, а также кожи и сердца [22] было показано, что Трег-клетки, предварительно стимулированные *in vitro* аллоантигенами, индуцировали длительную толерантность к этим трансплантатам.

В клинических наблюдениях за реципиентами с трансплантированным сердцем [39], легкими [27], печенью [16] и почками [36] было установлено, что степень выживаемости трансплантатов прямо коррелировала с количеством циркулирующих в их крови Трег-клеток, причем Трег были обнаружены не только в лимфоидной ткани реципиента [19], но и в самих трансплантатах [18, 39]. В литературе уже имеются единичные наблюдения по применению донор-специфических Трег-клеток у больных с пересаженными органами вместе с пересадкой донорских гемопоэтических стволовых клеток [23, 33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунная система как регуляторная система поддерживает индивидуальную целостность клеточного состава организма с помощью механизмов иммунной реактивности и иммунной толерантности. Выработка иммунной толерантности является активным антигензависимым процессом и сопровождается участием в нем различных типов клеток: Т- и В-лимфоцитов, АПК, а также стволовых



(прогениторных) клеток иммунокомпетентных органов, в частности костного мозга (из гемопоэтической и стромальной фракций). Полагают, что при развитии иммунопатологических состояний, в том числе при трансплантации органов, в организме нарушается баланс активационных и тормозных механизмов работы иммунной системы в сторону усиления активационных. При этом ингибируется образование популяции Treg-клеток (фенотип CD4+CD25+Foxp3+), назначение которой – блокировать созревание (дифференцировку) наивных T<sub>0</sub>-лимфоцитов и тормозить их вступление в эффекторные (активационные) реакции.

Имеющиеся в литературе наблюдения показывают, что при трансплантации аллогенных органов применение стволовых (прогениторных) клеток донорского костного мозга, содержащего донорские АПК, индуцирует образование антиген-специфических Treg-клеток, которые усиливают роль тормозных механизмов и способствуют развитию в организме иммунной толерантности на трансплантат.

Механизмы индукции иммунной толерантности во многом остаются неизученными, однако полагают, что образующиеся Treg-клетки с выраженной антиген-специфической супрессорной функцией индуцируют толерантность путем: контактзависимой супрессии, продукции ингибиторных противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF-β) и/или путем поглощения ингибирующих ростовых факторов (IL-2) [38].

Технологию индукции иммунной толерантности в организме пока нельзя считать разработанной и общепринятой, так как разные авторы добиваются развития толерантности разными путями. Кроме того, на практике из-за сложности и многофакторности регуляции иммунных реакций в процессе индукции толерантности в организме могут возникнуть ситуации, способные изменить их течение, а также повлиять на выработку трансплантационной толерантности и окончательные результаты трансплантации [37]. Во избежание развития таких иммунозависимых осложнений следует одновременно с разработкой технологии иммунной толерантности разрабатывать методы прогнозирования ее устойчивости, а также методы контроля степени риска развития реакции отторжения при отмене медикаментозной иммуносупрессии.

Решение всех этих вопросов позволит пролонгировать сроки полноценного функционирования трансплантатов и значительно увеличить срок жизни реципиентов. Такая высокотехнологичная работа может быть выполнена только при тесном сотрудничестве специалистов: клеточных физиологов, иммунологов и клиницистов-трансплантологов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аскаров М.Б.* Трансплантация аутологичных клеток костного мозга для лечения длительно не заживающих язв желудка: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 46 с.
2. *Аскаров М.Б., Онищенко Н.А.* Влияние моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки, иммунный (цитокиновый) статус и регенерацию длительно не заживающих аутоиммунных язв желудка у крыс // Вестник транспл. и искусств. органов. 2009. № 1. С. 36–40.
3. *Берсенев А.В.* Трансплантация клеток эмбриональной печени и стволовых клеток костного мозга для коррекции дислипидемии и ранних стадий атерогенеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. *Великий Д.А., Закирьянов А.Р., Поздняков О.М., Онищенко Н.А.* Трансплантация клеток костного мозга и пуповинной крови как способ коррекции аутоиммунных механизмов развития сахарного диабета I типа // Вестник транспл. и искусств. органов. 2009. № 2. С. 67–74.
5. *Крашенинников М.Е.* Использование мезенхимальных стволовых и прогениторных клеток костного мозга для разработки новых биотехнологий в трансплантологии: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2006.
6. *Онищенко Н.А., Клименко Е.Д., Поздняков О.М., Берсенев А.В.* Клеточная терапия как способ коррекции патогенетических нарушений при дислипидемии и на ранних стадиях атеросклероза // Вестник РАМН. 2006. № 9–10. С. 88–95.
7. *Первакова Э.И.* Коррекция восстановительных процессов в пораженной печени при использовании систем биоискусственной поддержки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 32 с.
8. *Роит А., Бростовф Д., Мейл Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000.
9. *Степанова О.И.* Трансплантация клеток костного мозга для коррекции патогенетических нарушений при сахарном диабете II типа: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2009. 29 с.
10. *Темнов А.А.* Клеточная трансплантация при лечении хронической сердечной недостаточности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 47 с.
11. *Шиманский В.А., Кушир В.А., Фролов В.И. и др.* Применение аутологичных клеток костного мозга для торможения разрушения структуры хряща при остеоартрозе коленных суставов // Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. М., 2009. С. 213–226.
12. *Aberg F., Pukkala E., Hockerstedt K. et al.* Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study // Liver Transpl. 2008. Vol. 14 (10). P. 1428–1436.
13. *Belkaid Y., Rouse B.T.* Natural regulatory T-cells in infectious disease // Nat. Immunol. 2005. Vol. 6. P. 353–360.
14. *Cakir M., Arican C., Akman S.A., Baran M. et al.* Infectious complications in pediatric liver transplantation candidates // Pediatr Transplant. 2009 Mar 10.



15. Dazzi F., van Laar J. M., Cope I A., Tyndall A. Cell therapy for autoimmune diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2007. № 9. P. 206 (doi:10.1186/ar2128).
16. Demirkiran A., Kok A., Kwekkeboom J. et al. Low circulating regulatory T-cell levels after acute rejection in liver transplantation // *Liver Transpl.* 2006. № 12. P. 277–284.
17. Duffy J.P., Hong J.C., Farmer D.G., Ghobrial R.M. et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4200 patients // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208 (5). P. 896–903; discussion 903–905.
18. Graca L., Cobbold S.P., Waldmann H. Identification of regulatory T-cells in tolerated allografts // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195. P. 1641–1646.
19. Hara M., Kingsley C.I., Niimi M. et al. IL-10 is required for regulatory T-cells to mediate tolerance to alloantigens *in vivo* // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 3789–3796.
20. Hariharan S., Johnson C.P., Bresnahan B.A. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 605–612.
21. Jiang H., Chess L. Regulation of Immune Responses by T-Cells. *NEJM* 2006. Vol. 11 (354). P. 1166–1176.
22. Joffe O., Santolaria T., Calise D. et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-lymphocytes // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 888–892.
23. Kawai T.A., Cosimi B., Spitzer T.R. et al. HLA-Mismatched Renal Transplantation without Maintenance Immunosuppression // *NEJM.* 2008. № 4 (358). P. 353–361.
24. Levings M.K., Sangregorio R., Roncarolo Maria-Grazia. Human CD25+CD4+ T-regulatory cells suppress naïve and memory T-cells proliferation and can be expanded *in vitro* without loss of function // *J. Exp. Med.* 2001. Vol. 193. P. 1295–1301.
25. Lundsgaard D., Holm T.L., Hornum L., Markholst H. *In vivo* control of diabetogenic T-cells by regulatory CD4+CD25+ T-cells expressing Foxp3 // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. P. 1040–1047.
26. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R., Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era // *Am. J. Transplant.* 2004. № 4. P. 378–383.
27. Meloni F., Cascina A., Paschetto E. et al. Monocyte chemo-attractant protein-1 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lungtransplanted patients treated with tacrolimus as rescue treatment for refractory acute rejection // *Transpl. Proc.* 2003. Vol. 35. P. 1523–1526.
28. Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A. Viral Infection: A Potent Barrier to Transplantation Tolerance. *Clin Dev Immunol.* 2008. 742810, Published online. 2008. September 14. doi: 10.1155/2008/742810.
29. Mullally A., Ritz J. Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood.* 2007. Vol. 109 (4). P. 1355–1362.
30. Organ Procurement and Transplant Network. Reported deaths and annual death rates per 1,000 patient years at risk: waiting list, 1993 to 2002 // OPTN/SRTR 2003 annual report: summary tables, transplant data 1993–2002. Table 1.7. (Accessed December 2, 2004, at <http://www.ustransplant.org/>.)
31. Peng Y., Laouar Y., Li M.O., Green E.A., Flavell R.A. TGF- $\beta$  regulates *in vivo* expansion of Foxp3-expressing CD4+ CD25+ regulatory T-cells responsible for protection against diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 4572–4577.
32. Randolph D.A., Fathman C.G. CD4+CD25+ regulatory T-cells and their therapeutic potential // *Annu. Rev. Med.* 2006. Vol. 57. P. 381–402.
33. Roncarolo Maria-Grazia, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 585–598.
34. Saboo D., Shah P.R., Goplani K.R. et al. Posttransplant diabetes mellitus: a single-center study // *Transplant. Proc.* 2008. May. Vol. 40 (4). P. 1111–1113.
35. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T-cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 531–562.
36. Salama D.A.D., Najafian N., Clarkson R.M.R. et al. Regulatory CD25+ T-cells in human kidney transplant recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1643–1651.
37. Sayegh M.H., Carpenter C.B. Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises // *NEJM.* 2004. Vol. 26 (351). P. 2761–2766.
38. Scheffold A., Murphy K.M., Höfer T. Competition for cytokines: T(reg)-cells take all // *Nat. Immunol.* 2007. № 8 (12). P. 1285–1287.
39. Schmidt-Lucke C., Aicher A., Romagnani P. et al. Specific recruitment of CD4+CD25+ regulatory T-cells into the allograft in heart transplant recipients // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007. Vol. 292. P. 2425–2431.
40. Starzl T.E., Zinkernagel R.M. Antigen Localization and Migration in Immunity and Tolerance // *NEJM.* 1998. Vol. 26 (339). P. 1905–1913.
41. Starzl T.E. Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS.* 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
42. Tarbell K.V., Petit L., Zuo X., Toy P. et al. Dendritic cell-expanded, islet-specific CD4+ CD25+ CD62L+ regulatory T-cells restore normoglycemia in diabetic NOD mice // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204 (1). P. 191–201.
43. Tarbell K.V., Yamazaki S., Olson K. et al. CD25+CD4+ T-cells expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 199. P. 1467–1677.
44. van der Vliet H.J., Nieuwenhuis E.E. IPEX as a result of mutations in FOXP3 // *Clin. Dev. Immunol.* 2007. Vol. 2007. P. 89017.
45. Waldmann H., Chen T.C., Graca L., Adams E., Daley S., Cobbold S., Fairchild P.J. Regulatory T-cells in transplantation // *Semin. Immunol.* 2006. Vol. 18. P. 111–119.
46. Wood K.J., Sakaguchi S. Regulatory T-cells in transplantation tolerance // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3 (3). P. 199–210.
47. Yamazaki S., Iyoda T., Tarbell K. et al. Direct expansion of functional CD25+CD4+ regulatory T-cells by antigen-processing dendritic cells // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 198. P. 235–247.
48. Yamazaki S., Patel M., Harper A. et al. Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3+CD25+ CD4+ regulatory T-cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction // *PNAS.* 2006. Vol. 103 (8). P. 2758–2763.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

Ульянкина И.В.<sup>1</sup>, Резник О.Н.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>2</sup>

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

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

В статье приводятся данные об обосновании особых схем иммуносупрессии у пациентов, получивших почечный трансплантат от доноров с расширенными критериями. Особое внимание уделяется аспектам снижения доз ингибиторов кальциневрина у пациентов старшей возрастной группы. Анализируются данные литературы об использовании иммуносупрессии с применением ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов, получивших субоптимальные трансплантаты почек.

*Ключевые слова:* доноры с расширенными критериями, возрастные реципиенты, эверолимус, редукция ингибиторов кальциневрина

## THE USE OF EVEROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS

Ulyankina I.V.<sup>1</sup>, Reznik O.N.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>2</sup>

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

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

The article reflects the use of special schemes of immunosuppression in recipients who received kidneys from expanded criteria donors. The reduction of traditional doses of cyclosporine A is discussed in old patients. The data of literature is reviewed about immunosuppression schemes including inhibitors of proliferative signal, especially everolimus.

*Key words:* expanded criteria kidney donors, old-to-old program, everolimus, reduction of calcineurin inhibitors

### ВВЕДЕНИЕ

Пересадка почки является методом выбора в лечении больных с терминальной стадией почечной недостаточности. По сравнению с диализом трансплантация обеспечивает лучшую социальную реабилитацию [29], приемлемое качество жизни [11] и большую вероятную продолжительность жизни [51].

Однако по мере того как результаты трансплантации почки становятся все лучше, показания к этому методу лечения расширяются, и число пациентов, ожидающих пересадку почки, неуклонно растет. Это общемировая тенденция. В настоящее время увеличение потребности в трансплантатах превышает количество почек, доступных для пересадки.

Для расширения донорского пула предпринимаются интенсивные усилия, например, оправдана практика получения почек от доноров с расширенными критериями, от асистолических доноров [35], а также доноров старшей возрастной группы. Пересадка почек от доноров с расширенными критериями показана тем реципиентам, чьи «жизненные ожидания» ограничены [8, 14]. В эту группу входят прежде всего пациенты старшей возрастной группы, которым показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, показано снижение эффекта нефротоксичности при применении ингибиторов кальциневрина (ИКН) [4]. Становится актуальным вопрос о выработке правильной тактики применения современных схем иммуносупрессии в связи с

Статья поступила в редакцию 22.06.09 г.

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

возрастанием доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Усилия клиницистов направлены на максимальное продление стабильной функции почечного трансплантата [32]. Последнее условие становится реальным благодаря тщательному отбору и лечению пациентов на предтрансплантационном этапе, оптимизации хирургической техники, а также улучшению ранней диагностики и лечения посттрансплантационных осложнений. Несомненно, ключевая роль в снижении числа послеоперационных осложнений, и в первую очередь частоты острого отторжения, принадлежит современным схемам иммуносупрессивной терапии [26].

Использование новых иммуносупрессивных препаратов в клинической трансплантологии привело к значительному улучшению как ближайших, так и отдаленных результатов трансплантации почки. Причем эти результаты были достигнуты не только и не столько за счет все большей мощности новых иммуносупрессантов, сколько за счет возможностей комбинирования препаратов, воздействующих на различные звенья иммунного ответа, что позволяет потенцировать их действие и достигать эффективной иммуносупрессии без повышения дозы препаратов [50].

## СООТНОШЕНИЕ ДОНОРСКИХ ПРОГРАММ И ЛИСТА ОЖИДАНИЯ

Острая нехватка донорских органов, особенно в трансплантации почек, привела к тому, что произошло расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования живых и субоптимальных доноров, в том числе доноров пожилого возраста [9, 10, 35]. 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% [30].

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. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований [14, 42, 51] стало формирование в США в 2002 г. [OPTN Policy 5.3, 2003] специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями [47], куда входит до 47% всех реципиентов [16].

В последнее время постоянно увеличивается темп роста пациентов старшей возрастной группы,

которым необходим диализ (особенно в возрасте 65–75 лет) и, соответственно, возможна пересадка почки [7]. По данным Danovitch (2006), рост листа ожидания в США в последние годы (более чем на 30%) произошел в основном за счет пациентов в возрасте 50–64 лет [15]. В нашей стране тоже отмечается «геронтологизация» диализных пациентов (старше 60–65 лет). Это происходит за счет увеличения числа долгожителей на диализе, расширения показаний к началу диализа больным пожилого возраста [1].

Неуклонный рост абсолютного числа и процента возрастных пациентов, недавно зарегистрированных в листе ожидания, означает, что молодые взрослые «соревнуются» за почки с неуклонно «стареющим» листом ожидания [15].

У многих исследователей возникает вопрос: «Оправдана ли трансплантация пожилым реципиентам?»

В последние годы было опубликовано много исследований, оценивающих возрастных пациентов [13], из которых следует:

- чем старше пациенты, тем больше вероятность у них не дождаться трансплантации;
- количество неблагоприятных исходов при пересадке одинаково у молодых пациентов и пациентов старшего возраста;
- качество жизни у пациентов, перенесших трансплантацию, лучше, чем у тех, кто остается в листе ожидания.

В настоящее время в ЕС принята программа European Seniors, в рамках которой указывается, что почки от доноров старшей возрастной группы (свыше 60 лет), назначаются именно пожилым реципиентам (старше 60 лет). Предварительные результаты этой программы показывают почти одинаковую выживаемость при пересадке почек от молодых и пожилых доноров, пересаженных пожилым реципиентам [10].

По утверждению Danovitch (2006), «ни один реципиент не предпочел бы старую почку молодой, если бы у него был выбор». Но использование почек от доноров с расширенными критериями дает реальный шанс дождаться пересадки почечного трансплантата пожилым реципиентам [15].

Исследования последних лет показали, что пересадка донорских органов, полученных от пожилых доноров, более показана пожилым пациентам, при этом результаты 5–8-летней выживаемости трансплантатов в группе «пожилой донор – пожилой реципиент» сравнимы с группами «молодой донор – пожилой реципиент» и «молодой донор – молодой реципиент» [4].

Ojo et al. [36] провели одно из первых ретроспективных исследований, в котором пациенты были разделены на реципиентов, получивших трансплантат от идеального донора, «маргинального» (у автора) донора, и продолжавших получать лечение диа-



лизом. Выживаемость трансплантата и пациентов составила через 5 лет 53 и 74%, в сравнении с 67 и 80% для «идеальной» группы соответственно. Уровень ежегодной смертности для оставшихся на диализе пациентов составлял от 6,3 до 10,8%. Авторы показывают, что использование таких трансплантатов снижает на 25% риск смертности на диализе в сроки от 3 до 10 лет.

Тем не менее и в этой, так называемой «пожилой для пожилого», группе больных крайне желательно поддержание нормальной функции пересаженной почки [26]. Пожилые пациенты имеют повышенный риск развития ИКН-индуцированных токсических осложнений, поскольку, с одной стороны, эти 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 [18, 19].

Анализ вышеприведенных данных показывает, что реципиентами почек от доноров с расширенными критериями часто становятся пациенты старшей возрастной группы. Это приводит нас к вопросу: должна ли отличаться иммуносупрессивная терапия для пожилых пациентов от иммуносупрессии для молодых реципиентов?

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫБОР ВИДА ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Возраст реципиентов является одним из главных определяющих факторов выживаемости пациента и трансплантата. С возрастом происходит изменение векторов иммунного ответа (снижение числа наивных Т-клеток, повышение Т- и В-клеток памяти, снижение числа Т-хелперов с одновременным повышением Т-супрессорных клеток, снижение активности натуральных киллеров, снижение экспрессии рецепторов к IL-2). Также у больных старшей возрастной группы происходит переключение цитокиновой сети: Th2-цитокины (IL-4, IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) преобладают над Th1-цитокинами (IL-2, IL-12). Изменения затрагивают систему оксиданты – антиоксиданты, что приводит к повышению клеточных повреждений активными формами кислорода. Таким образом, у пожилых реципиентов наблюдается комбинация иммунологических факторов риска, которые определяют повышение риска хронического отторжения, онкологических заболеваний и повышенной чувствительности к инфекциям, и неиммунологических факторов риска (снижение репаративной функции, антиоксидантной защиты, гормональные изменения), ведущих к усилению чувствительности к токсическим эффектам при иммуносупрессивной терапии [5]. При этом необходимо соблюдение баланса между повышен-

ной иммуногенностью трансплантата, полученного от пожилого донора, что требует более интенсивной иммуносупрессии, и пожилым реципиентом, остро реагирующим на токсичность супрессантов, что требует снижения иммуносупрессии [28].

Прогресс в выживаемости трансплантата и пациента связан с целым рядом факторов, включающих совершенствование хирургической техники, современную поддерживающую терапию, лучшую подготовку реципиента, а также раннюю диагностику и лечение почечных и экстрапочечных осложнений. Однако ведущим среди этих факторов все же является развитие методов иммуносупрессивной терапии [50].

Действительно, наиболее значительные успехи трансплантологии связаны с внедрением в клиническую практику ингибитора кальциневрина – циклоспорина А, что значительно увеличило как краткосрочную, так и долговременную выживаемость трансплантата [21, 41], позволило уменьшить число послеоперационных осложнений и частоту острых отторжений [23].

Повсеместное использование данной группы препаратов кардинально улучшило результаты трансплантации почки и в то же время выявило ряд побочных эффектов, таких, как нефротоксичность и посттрансплантационный сахарный диабет, которые ограничивают отдаленную выживаемость реципиентов и трансплантатов [18].

**Хроническая трансплантационная нефропатия** – собирательный термин, означающий канальцевую атрофию в сочетании с интерстициальным фиброзом различной степени выраженности. Причинами хронической нефропатии аллотрансплантата могут быть эпизоды острого отторжения, цитомегаловирусная инфекция, перестройка сосудистого русла или васкулопатия, а также сопутствующая патология в виде артериальной гипертензии, протеинурии и гиперлипидемии [24, 34]. Но наиболее частыми причинами хронической нефропатии аллотрансплантата все же считаются хроническое отторжение [38, 41] и токсическое воздействие ингибиторов кальциневрина [33].

Принятые в настоящее время схемы иммуносупрессии при данном уровне их эффективности не могут полностью предотвратить хроническое отторжение или хроническую нефропатию аллотрансплантата [50]. Оптимальные режимы должны обеспечивать приемлемый баланс между необходимым уровнем иммуносупрессии и нежелательными побочными эффектами, такими как высокий риск инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний и малигнизации.

**Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (ИКН)** является наиболее частой причиной изменения иммуносупрессивной терапии (ИСТ),



направленного на снижение дозы этих препаратов вплоть до полной их отмены [26]. Подобная тактика позволяет добиться улучшения функции трансплантата у значительного числа пациентов. Однако, с другой стороны, это приводит к снижению общей эффективности иммуносупрессивной терапии, что не может не сказываться на отдаленном прогнозе для этих пациентов. В этой связи наибольший интерес представляют такие схемы иммуносупрессии, которые позволяют уменьшить дозировки ингибиторов кальциневрина без ущерба для эффективности иммуносупрессии в целом [25, 40].

## РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИГНАЛА В СОВРЕМЕННЫХ СХЕМАХ ИММУНОСУПРЕССИИ

Формированию оптимальных схем иммуносупрессии может способствовать использование препаратов ингибиторов пролиферативного сигнала, к которым относятся рапаммун (рапамицин/сиролимус, Wyeth, США) и сертикан (эверолимус, Novartis Pharma AG, Швейцария), представляющие собой новый класс иммуносупрессантов с оригинальным механизмом действия и широким спектром клинических эффектов.

**Сертикан** (эверолимус, Novartis, Швейцария) относится к макролидным антибиотикам, продуктам ферментации грибов *Streptomyces hygroscopicus* с противоопухолевым, иммуносупрессивным и противовирусным действием. В отличие от ингибиторов кальциневрина (ИК), механизм действия которых связан с блокадой транскрипции и продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) (сигнал I активации лимфоцитов), сертикан прерывает пострецепторную передачу сигнала, необходимого для роста и дифференцировки гемопоэтических (Т- и В-лимфоцитов) и мезенхимальных клеток (гладкомышечных клеток сосудов и бронхов), в ответ на стимуляцию такими факторами роста, как ИЛ-2 и ИЛ-15 [6, 46]. Внутри клетки сертикан связывается с иммуофиллином – FK-связывающим белком-12 (FKBP-12). Комплекс «Сертикан–FKBP-12» взаимодействует с протеином мишенью рапамицина (Target of Rapamycin, TOR), имеющим две основные функции: активацию p70<sup>s6</sup>-киназы, необходимой для передачи сигнала и последующего синтеза ДНК, а также активацию каскада фактор инициации эукариотов 4E (eIF-4E) – фосфорилированный термостабильный протеин I (PHAS-I), играющего ключевую роль в синтезе белка [48]. Сертикан действует на поздних стадиях клеточного цикла и прерывает его на G<sub>1</sub>-S-стадии, блокируя сигнал III активации лимфоцитов. Кроме этого, сертикан оказывает не прямое иммуносупрессивное действие, заключающееся в угнетении эффекторных

функций CD4 /CD8 Т-лимфоцитов, моноцитов, а также блокаде пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов [3, 45].

Также установлено наличие у сертикана выраженного противовирусного эффекта по отношению к вирусу Эпштейна–Барр, что подтверждается угнетением вирус-индуцированной пролиферации лимфобластных В-лимфоцитов и В-клеточных лимфом у мышей [27]. Этот эффект сертикана может способствовать снижению частоты лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации органов. Кроме того, выраженный антипролиферативный эффект распространяется не только на нормальные клетки организма, но и на клетки различных злокачественных опухолей, что важно для клиницистов – ведь иммуносупрессия всегда ассоциировалась с высоким риском развития онкологических заболеваний. Особенно важен этот эффект для реципиентов старшей возрастной группы, так как частота злокачественных новообразований в последние годы неуклонно растет. Встречаются работы, описывающие использование сертикана в терапии онкологических заболеваний [12]. Кроме того, в экспериментальных работах было выявлено, что сертикан подавляет реакцию «трансплантат против хозяина» [23].

Целый ряд рандомизированных клинических исследований с участием около 3200 пациентов после трансплантации солидных органов (почки, сердце и легкие), продемонстрировали эффективность и безопасность сертикана, назначаемого в схеме иммуносупрессивной терапии совместно с циклоспорином А (ЦсА) (полная или сниженная доза), кортикостероидами или без них [22, 39, 43, 44]. Переход на ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус и эверолимус) позволяет значительно снизить дозу ИКН и даже отказаться от их применения, сохраняя при этом высокую эффективность иммуносупрессии [22, 37, 39, 43, 44]. Большинство авторов признают эту тактику наиболее перспективной в случаях выявления нефротоксичности ИКН, однако число исследований, позволяющих оценить отдаленные результаты такой конверсии, пока невелико [20]. Редукция ЦсА производится не ранее чем через 1 месяц после операции. При этом необходимо иметь в виду, что самостоятельно эверолимус не обладает нефротоксическим эффектом.

Для изучения эффективности и безопасности эверолимуса в дозах 1,5 и 3 мг в день в комбинации с редукцией циклоспорина А (Неорала) у реципиентов почки *de novo* были предприняты два проспективных мультицентровых рандомизированных исследования (A2306 и B201) [37, 49]. В этих исследованиях минимальная концентрация эверолимуса поддерживалась на уровне не ниже 3 нг/мл с

помощью терапевтического лекарственного мониторинга, а дозу циклоспорина оптимизировали на основании  $C_2$ -мониторинга его концентрации. Частота неэффективности иммуносупрессии с редуцированной схемой ИКН не превышала таковую при использовании полных доз ИКН, выгодно отличаясь при этом сохранением хорошей почечной функции. Более того, схема лечения «эверолимус (минимальная концентрация 3–8 нг/мл) + редуцированные дозы циклоспорина» позволила снизить уровень острого отторжения по сравнению со схемой, где фиксированная доза эверолимуса или мофетила микофенолата применялась совместно с полной дозой ЦсА. За 12 месяцев такого лечения минимальная концентрация циклоспорина снизилась на 57% по сравнению с «полнодозными», full-dose, режимами, применяемыми в предыдущих исследованиях. Это подтверждает, что эверолимус в контролируемых по концентрации дозах может успешно дополнять оптимизированное назначение циклоспорина, а данный режим может усилить иммуносупрессию с сохранением функции почки [37, 49].

Возможность полной отмены ИКН при совместном использовании эверолимуса в настоящее время находится на этапе изучения в рамках крупных клинических исследований [37]. Отмена ИКН на фоне использования ингибиторов сигнала пролиферации через 2–3 месяца после трансплантации почки сопровождается замедлением прогрессирования ХТН. Однако в выборе данной тактики необходим осторожный подход с учетом индивидуальных особенностей пациента.

A. Schena с соавторами (Университет Бари, Италия, 2007) [44] предложили схему иммуносупрессивной терапии для пожилых реципиентов, получивших трансплантат от донора с расширенными критериями. Она включает в себя постепенное снижение (с последующим отказом) доз ММФ и стероидов со снижением дозы ЦсА с включением на 90-й день эверолимуса в дозе 2–4 нг/мл.

Ведутся также исследования, позволяющие снизить или добиться полного исключения стероидов из иммуносупрессивной схемы терапии на фоне лечения сертиканом [31]. В исследовании Montagnino et al. (2005) терапия заключалась в применении базиликсимаба, эверолимуса – 3 мг/день, низких доз ЦсА. Обследовано 133 реципиента почечного трансплантата. В группе А – 65 пациентов, в группе Б – 68. Пациентам отменяли стероиды на 7-й день (гр. А) или продолжали давать стероиды в низких дозах (гр. Б). Исследование продолжалось 2 года. У 28 пациентов из группы А (43%) осуществлен возврат к терапии кортикостероидами. Один пациент из группы Б умер. Выживаемость трансплантатов составила 97% (гр. А) и 90% (гр. Б). В группе А был больший процент острого отторжения (доказанного биопси-

ей) – 32 против 16% в группе Б. Средний клиренс креатинина  $54 \pm 21$  мл/мин (А), и  $56 \pm 22$  мл/мин (Б), холестерин с тенденцией к снижению в первой группе  $191 \pm 91$  (А) к  $251 \pm 188$  мг/дл (Б). Сосудистый тромбоз – 0 (А) к 5 (Б). Раннее удаление стероидов увеличивало риск острого отторжения, но не оказывало отрицательных эффектов на выживаемость или функцию трансплантатов. Также в группе, свободной от стероидов, снижался уровень холестерина, проявление признаков диабета, риск сосудистого тромбоза. В данном исследовании около 60% пациентов, получающих эверолимус + низкие дозы ЦсА, смогли полностью исключить стероиды через 1 неделю.

В исследовании Mogo [32] приняли участие 23 человека с конверсией циклоспорина на эверолимус (65%), или сиролимус (35%). Исследователи приходят к выводу, что ингибиторы mTOR в иммуносупрессивной терапии препятствуют ухудшению почечной функции, вызываемой ЦсА.

В двух трансплантологических центрах Испании было конвертировано на эверолимус с ИКН 32 реципиента почечного трансплантата. Пациенты наблюдались свыше 1 месяца после конверсии. Исследователи пришли к выводу, что перевод с ИКН на эверолимус – простая и безопасная процедура с предсказуемым спектром побочных эффектов, которые в основном слабо проявляются. Начальная доза эверолимуса 3 мг/день с быстрой редукцией ИКН кажется адекватной. Для полного удаления ИКН необходим уровень концентрации эверолимуса 5–10 нг/мл.

Описывая филиппинский опыт применения эверолимуса, исследователи предлагают схему: эверолимус 1,5 мг/день + преднизолон + низкие дозы ЦсА (5 мг/кг/день), без индукционной терапии. Необходимая концентрация эверолимуса 3–8 нг/мл, а  $C_2$  – 1000–1400 нг/мл для первых трех месяцев. Из 26 человек исследование завершили 15 реципиентов. Все трансплантаты пересажены от родственных доноров. Через 1 и 3 месяца после трансплантации средняя доза эверолимуса составляла 1,17 и 0,78 мг/день. Средняя доза ЦсА – 195–148 мг/день. Оптимальной признана доза 1 мг/день в течение 1 месяца с одновременным снижением дозы циклоспорина. Авторы планируют продолжить исследование и сравнить полученные результаты с другой популяцией реципиентов [25].

О своем опыте ранней конверсии *de novo* пациентов с ЦсА на эверолимус пишет Holdaas et al. (2008). 20 пациентов после АТП без первичного отторжения переводили на 7-й неделе после АТП. Все пациенты получали индукционную терапию + ММФ + кортикостероиды. После конверсии к 7-й неделе существенно увеличилась СКФ, к 6-му месяцу исчезла протеинурия. Это исследование показало, что

перевод на эверолимус через 7 недель после АТПП приводит к существенному улучшению функции почек с небольшим повышением риска отторжения и хорошей переносимостью [22].

Заслуживает внимания исследование Luke et al. (2008), которые изучили особенности иммуносупрессивной терапии без использования ИКН, но с использованием mTOR-ингибиторов у реципиентов почек с расширенными критериями. Из этого пилотного исследования видно, что терапия без ЦсА может быть приемлемой для реципиентов почек от доноров с расширенными критериями [26].

При изучении клинической безопасности различных схем иммуносупрессивной терапии установлено, что использование сертикана сопровождается достоверно меньшей частотой развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции по сравнению с применением схем, включающих азатиоприн. В то же время частота бактериальных инфекций была достоверно выше в группах сертикана [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что при использовании трансплантатов от доноров с расширенными критериями имеются показания к снижению использования ингибиторов кальциневрина. Поскольку реципиентами таких трансплантатов часто становятся пациенты старшей возрастной группы, то это определяет необходимость новых подходов к иммуносупрессии, снижения иммуносупрессивной токсичности препаратов, максимальной выживаемости трансплантата и улучшения качества жизни пациентов, получивших такой трансплантат.

Применение ингибиторов пролиферативного сигнала, в частности эверолимуса, способствует выполнению данной задачи, поскольку позволяет минимизировать или добиться полного исключения ИКН и стероидов, что позволяет снизить до минимума проявления нефротоксичности и посттрансплантационного сахарного диабета.

Эверолимус, по данным литературы, является оптимальным выбором в конверсии иммуносупрессии в группе реципиентов old-to-old, обеспечивающим безопасность и эффективность терапии с повышением уровня выживаемости и одновременным снижением признаков острого отторжения и хронической нефропатии. Таким образом, применение сертикана после трансплантации почки обладает высоким иммуносупрессивным действием и удовлетворительной клинической безопасностью. Дальнейшие исследования помогут понять его роль в иммуносупрессивной терапии, в том числе и при использовании в терапии реципиентов, получивших субоптимальный трансплантат.

## 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. Мойсюк Я.Г., Милосердов И.А. Опыт применения Сертикана – нового ингибитора сигнала пролиферации при трансплантации органов // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 336–343.
3. Abraham R.T., Wiederrecht G.J. Immunopharmacology of rapamycin // Ann. Rev. Immunol. 1996. Vol. 14. P. 483–490.
4. Arns W., Citterio F., Campistol J.M. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P. 336–341.
5. Bradley B.A. Rejection and recipient age // Transpl. Immunol. 2002. Vol. 10. P. 125–130.
6. Bohler T., Waiser J., Budder K. et al. The in vivo effect of rapamycin derivative SDZ RAD on lymphocyte proliferation // Transplant. Proc. 1998. Vol. 30. P. 2195–2198.
7. Canadian organ replacement register (CORR) // Annual Report. 2001.
8. 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 // Am. J. of Transplantation. 2005. Vol. 5. P. 2745–2753.
9. Cecka J.M. The OPTN\UNOS renal transplant registry / J.M. Cecka, P.I. Terasaki (eds.) Clinical. Transplant. 2003 // Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 2003.
10. 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.
11. Cornella C., Brustia M., Lazzarich E. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // Transpl. Proc. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.
12. Dancey J.E. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin // Expert Opin. Investig. Drugs. 2005. Vol. 14. № 3. P. 313–316.
13. Danovitch G.M., Savransky E. Challenges in the counseling and management of the older kidney transplant candidate // Am. J. Kidney Dis. In press.
14. 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.
15. Danovitch G.M. A kidney for all ages // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 1267–1268.
16. Delmonico F.L., Wynn J.J. Managing the enlarging waiting list // Am. J. Transplant. 2002. Vol. 2. P. 889–890.
17. Eisen H., Dorent R., Manchini D. Safety and efficacy of everolimus as part of triple immunosuppressive regimen in de novo cardiac transplant recipient: six month analysis // J. Hearst. Lung. Transplant. 2002. Vol. 21. P. 55–57.
18. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity // Transpl. Proc. 2004. Vol. 36. P. 220s–223s.
19. 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. 1654–1657.
20. Giron F., Baez Y., Nino-Murcia A. et al. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients:



- results after one year // *Transpl. Proc.* 2008. Vol. 40. P. 711–713.
21. Hariharan S., Jonson S.P., Bresnahan B.A. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 605–612.
  22. Holdaas H., Bentdal O., Pfeiffer P. et al. Early, abrupt conversion of de novo renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study // *Clin. Transplant.* 2008. Vol. 22. P. 366–371.
  23. Hussar D.A. New drugs in 1999 // *J. Am. Pharmaceut. Soc.* 2000. Vol. 40. P. 181–184.
  24. Krieger N.R., Becker B.N., Heisey D.M. et al. Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living-related and living-unrelated graft // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 1677–1683.
  25. 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 // *Transpl. Proc.* 2008. Vol. 40. P. 2211–2213.
  26. 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.
  27. Majevski 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.
  28. Martins P.N.A., Pratschke J., Pascher A. et al. Age and immune response in organ transplantation // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. 127–132.
  29. Matas A.J., Lawson W., McHugh L. et al. Employment patterns after successful kidney transplantation // *Transplantation.* 1996. Vol. 61. P. 729–733.
  30. Meier-Kriesche H., Schold J.D., Gaston R.S. et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 1725–1730.
  31. Montagnino G., Sandrini S., Casciani C. A randomized trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and cyclosporine // *Transpl. Proc.* 2005. Vol. 37. P. 788–790.
  32. Moro J., Almenar L., Martinez-Dolz L. mTOR inhibitors: Do they help preserve renal function? // *Transpl. Proc.* 2007. Vol. 39. P. 2135–2137.
  33. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2326–2331.
  34. Nashan B. The role of Certican in the many pathways of chronic rejection // *Transpl. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 3215–3219.
  35. Nicholson M.J. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges // *Transpl. Reviews.* 2000. Vol. 14. № 1. P. 1–17.
  36. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche U. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait listed transplant candidates // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 589–597.
  37. 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 // *Transpl. Reviews.* 2006. Vol. 20. P. 1–12.
  38. Pascual M., Theruvath T., Kawai T. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantations // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 580–585.
  39. Pohanka E. Conversion to everolimus in maintenance patients – current clinical strategies // *Nephrol Dial Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 24–29.
  40. Ponticelli C. Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? // *Transplant. International.* 2008. Vol. 21. P. 2–10.
  41. Ponticelli C. The pleiotropic effects of mTOR inhibitors // *J. Nephrol.* 2004. Vol. 17. P. 762–768.
  42. Port F. Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transpl.* 2003. Vol. 3. № 14. P. 114–125.
  43. Ruiz J.C., Sanchez-Fructoso A., Rodrigo E. et al. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients: a safe and simple procedure // *Transpl. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 2424–2426.
  44. Schena F.P. Review of symposium // *Transpl.* 2009. № 87 (Suppl. 8). P. 30–33.
  45. Schmidbauer G., Hancock W., Wascouska B. et al. Abrogation by rapamycin of accelerated rejection in sensitized rats by inhibition of alloantibody responses and selective suppression of intragraft mononuclear and endothelial cells activation, cytokine production and cell adhesion // *Transpl.* 1998. Vol. 57. P. 933–937.
  46. Schuler W., Sedrani R., Cottens S. et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative. Pharmacological properties *in vitro* and *in vivo* // *Transpl.* 1997. Vol. 64. P. 36–39.
  47. 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 // *Transpl.* 2005. Vol. 79. № 9. P. 1257–1261.
  48. Viella –Bach M., Nuzzi P., Fang Y. et al. The FKBP12-rapamycin binding domain is required for FKBP12-rapamycin associated protein kinase activity and G1 progression // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 4266–4269.
  49. Vitko S., Tedesco H., Eris J. et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 626–629.
  50. Wavamunno M.D., Chapman J.R. Individualization of immunosuppression: concepts and rationale // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 604–608.
  51. 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.



## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И HBV-ИНФЕКЦИЯ

Андрейцева О.И., Козлова А.В., Сюткин В.Е.

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва

В статье представлены современные данные по трансплантации печени при HBV-инфекции. Показано, что пациенты с циррозом печени HBV-этиологии, ожидающие трансплантации печени, должны длительно получать аналоги нуклеоз(т)идов вплоть до ОТП. Обсуждаются различные схемы профилактики возвратной HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде и специфическое лечение *de novo* гепатита В после ОТП, возможность выполнения ОТП пациентам с ГЦР в исходе цирроза печени HBV-этиологии.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, возвратная HBV-инфекция, *de novo* гепатит В, иммуноглобулин против гепатита В (HBIG), ламивудин, энтекавир

## LIVER TRANSPLANTATION AND HBV INFECTION

Andreytseva O.I., Kozlova A.V., Sutkin V.E.

N.V. Sklifosovsky Research Institute for emergency, Moscow

The paper describes the modern approaches in treatment of hepatitis B virus (HBV)-infected patients who underwent liver transplantation. The patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation (OLT) have to receive long-term therapy with nucleos(t)ide analogs right up to liver transplantation. The paper discuss the different schemes of prophylaxis of recurrent HBV infection during post-transplantation and specific treatment of HBV infection after liver transplantation as well as possibilities of orthotopic liver transplantation for patients with liver cancer.

*Key words:* liver transplantation, recurrent HBV infection, *de novo* hepatitis B, immunoglobulin against HBV (HBIG), lamivudine, entecavir

Со времени активного внедрения ортотопической трансплантации печени (ОТП) в клиническую практику – середины 80-х годов XX века – проблема инфицирования пересаженной печени вирусами гепатита В и С, а также развитие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на фоне вирусной инфекции до и после трансплантации печени не утратила своей актуальности.

Как известно, выживаемость реципиентов печени зависит от многих причин, как хирургических, так и не связанных с самим оперативным вмешательством. В этой последней группе причин наиболее частыми являются инфекционные осложнения, быстро прогрессирующие на фоне медикаментозной иммуносупрессии. Не составляет исключения и инфицирование печеночного трансплантата вирусом гепатита В у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени HBV-этиологии (возвратная HBV-инфекция), а также *de novo* гепатит В, развившийся после трансплантации у пациентов, оперированных по поводу заболе-

ваний печени, не связанных с HBV-инфекцией. Еще одной серьезной проблемой среди пациентов, страдающих циррозом печени HBV-этиологии, является гепатоцеллюлярный рак.

Тактика ведения больных с заболеваниями печени HBV-этиологии, ГЦР на фоне цирроза печени HBV-этиологии, критерии отбора пациентов для выполнения трансплантации печени, пути улучшения результатов оперативного лечения (увеличение сроков выживания печеночных трансплантатов и реципиентов) активно обсуждаются в литературе в последние 10–15 лет.

Все авторы отмечают, что трансплантация печени у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии ассоциирована с высокой частотой потери печеночного трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной HBV-инфекции. Темпы прогрессирования гепатита В в пересаженной печени значительно выше, чем в собственной печени реципиента до операции, и также нередко отмечается развитие *de novo* ГЦР в

Статья поступила в редакцию 14.09.09 г.

**Контакты:** Андрейцева Ольга Ивановна, к. м. н., ст. научный сотрудник отделения трансплантации печени.

Тел. 8-910-461-94-14, e-mail: olga-lte@rambler.ru

трансплантате [1, 36]. В связи с этим в 80-е годы прошлого века в большинстве трансплантационных центров США цирроз печени HBV-этиологии даже рассматривался как противопоказание к ОТП [28].

Это заставило исследователей искать меры, которые могли бы максимально увеличить сроки выживания печеночных трансплантатов и реципиентов, перенесших операцию по поводу HBV-ассоциированного поражения печени, а также предотвратить *de novo* инфицирование пересаженной печени вирусом гепатита В, улучшить результаты оперативного лечения больных с ГЦР на фоне цирроза печени HBV-этиологии. Таким образом, вопросы профилактики инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В давно находятся в центре внимания многих ученых. Все авторы отмечают, что профилактика инфицирования пересаженной печени ведет к повышению сроков выживания печеночных трансплантатов и реципиентов. Однако вопросы периоперационного ведения таких пациентов, длительность назначения медикаментозных препаратов и их дозы до настоящего времени активно обсуждаются.

Профилактику возвратной HBV-инфекции можно разделить на три этапа: дооперационный, интраоперационный и послеоперационный.

**В дотрансплантационном периоде** необходимо добиться подавления или, как минимум, значительного снижения уровня репликации вируса гепатита В, что ведет к снижению риска инфицирования пересаженной печени [28]. Для этого в дооперационном периоде пациентам назначается противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов. Ранее единственным препаратом в этой группе был ламивудин (LAM), который назначался по 100 мг ежедневно. Следует отметить, что данный препарат не обладает гепатотоксичностью, может назначаться пациентам с декомпенсированным циррозом печени. Если репликация вируса прекращена, а пациент продолжает находиться в листе ожидания трансплантации печени, лечение следует продолжить до проведения операции, так как после прекращения приема препарата возможно возвращение активности вируса [19, 30, 39, 52, 54, 55]. Однако при длительном применении препарата имеется риск развития у пациента мутантного ламивудинустойчивого штамма вируса гепатита В [35, 39].

В последние годы появились новые поколения аналогов нуклеоз(т)идов: адефовир (ADV), энтекавир (ETV), тенофовир, телбивудин и др. Эти препараты могут быть использованы в послеоперационной комбинированной профилактике инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В.

Pellicelli и соавт. сообщают об эффективности препарата энтекавир и применении его в качестве «терапии спасения» у пациентов с ламивудинрезистентными штаммами вируса гепатита В, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Главной целью назначения аналогов нуклеоз(т)идов

до ОТП является подавление репликации вируса в краткосрочной перспективе для снижения риска инфицирования трансплантата. В представленной работе 82 ламивудинрезистентных пациента с циррозом печени HBV-этиологии, ожидающих ОТП, были рандомизированы в 3 группы (в соотношении 2: 1: 1): группа ETV, группа ADV и группа ADV + LAM. Из 82 пациентов 42 был назначен ETV в дозе 1 мг/сут (группа 1), 20 – ADV в дозе 10 мг/сут (группа 2) и 20 – ADV 10 мг/сут в комбинации с LAM 100 мг/сут (группа 3). Через 3 мес. неопределяемый уровень вiremии (ДНК HBV < 15 МЕ/мл, Taqman Roche) был достигнут у 33 пациентов в 1-й группе (78,5%), у 7 пациентов во 2-й группе (35%), и у 10 больных в 3-й группе (50%). К 6 мес. ДНК HBV стала ниже порога определения еще у 3 пациентов в 1-й группе (85%), у 1 пациента во 2-й группе (40%), и еще у двух пациентов в 3-й группе – (60%).

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что энтекавир высокоэффективен в отношении снижения уровня ДНК HBV и АЛТ в течение первых 6 мес. терапии у пациентов с ламивудинрезистентным вирусом гепатита В, ожидающих трансплантации печени. При этом энтекавир более эффективен, чем комбинация ADV+ LAM [38].

**Интра- и послеоперационная профилактика** инфицирования печеночного трансплантата.

В то время, когда ОТП выполнялась без проведения профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В, возврат инфекции, диагностируемый по наличию HBs-Ag и ДНК HBV в крови, отмечался в 70% случаев в ранние сроки после операции [43, 44]. С тех пор как в профилактических целях оперированным пациентам стали назначаться либо специфический иммуноглобулин против гепатита В (HBIG), либо ламивудин в монотерапии, число случаев возвратной инфекции уменьшилось примерно до 50% [19, 44].

### HBIG-монотерапия

Впервые в 1987 г. Lauchart с соавт. показали, что применение HBIG не менее 6 мес. после ОТП с поддержанием уровня HBs-Ab в крови не менее 100 МЕ/мл позволяет предотвратить инфицирование печеночного трансплантата [27]. В 1993 г. было проведено многоцентровое исследование, в котором было показано, что актуаральный риск возвратной HBV-инфекции в течение 3 лет после ОТП у пациентов без иммунопрофилактики составляет  $75 \pm 6\%$ ; при проведении краткосрочной (2 мес.) профилактики –  $74 \pm 5\%$ ; при проведении длительной (>6 мес.) профилактики –  $36 \pm 4\%$  [44]. Параллельно проведенные исследования по фармакокинетике HBIG позволили сделать вывод о том, что обеспечение уровня HBs-Ab > 500 МЕ/мл в течение 1-й посттрансплантационной недели, > 250 МЕ/мл со 2-й по 12-ю неделю и поддержание в дальнейшем

уровня > 100 МЕ/мл минимизирует риск возвратной инфекции [33]. При этом начальная доза НВІg, вводимая интраоперационно внутривенно, во всех случаях составляла 10 000 МЕ, затем дозы и пути введения (внутривенно или внутримышечно) различались в различных трансплантационных центрах.

В 2008 г. Hwang и соавт. провели ретроспективное исследование 639 взрослых пациентов, перенесших ОТП по поводу цирроза печени НВV-этиологии и получивших длительную монотерапию высокими дозами НВІg, и показали, что случаи возвратной инфекции в течение 5 лет составили в этой группе 7,3% [21].

Терапия НВІg является весьма дорогостоящей. Стоимость лечения в течение первого года после ОТП составляет около 100 000 USD, в течение последующих лет – от 40 000 до 50 000 USD [37]. Очевидно, что стремление к поиску иных схем профилактики возвратной НВV-инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию печени, является оправданным.

### LAM-монотерапия

После 1990 г. и вплоть до 2000 г. проводились исследования по профилактике инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В с применением препарата ламивудин. К сожалению, надежды, возложенные на этот препарат, не оправдались. Были получены данные, что применение ламивудина в течение года даже у иммунокомпетентных пациентов с активной НВV-инфекцией вызывает развитие мутантного ламивудинрезистентного штамма вируса в 15% случаев, а у иммуносупрессированных больных после ОТП – 45% [31, 46]. При проведении монотерапии ламивудином в исследованиях разных авторов приводятся различные данные о частоте возвратной НВV-инфекции после ОТП. Так, Grellier с соавт. приводит данные о 10% реинфекции [19], Lo с соавт. – 24% [30], Perrillo с соавт. – 41% [39], Mutimer и соавт. [34] – 50% через 12, 16, 36 и 36 мес. после ОТП соответственно. Другие авторы приводят данные о частоте возврата посттрансплантационной НВV-инфекции через 1 год – у 8–27% реципиентов, через 2 года – у 13–40%, через 3 года – у 26–28%, через 4 и 5 лет – у 35% и через 6 лет – у 49% [22, 29, 56].

В связи с этим примерно с 2000 г. большинство центров отказались от идеи монотерапии препаратом ламивудин при проведении профилактики инфицирования печеночного трансплантата и пришли к выводу о необходимости комбинированной профилактики с применением НВІg и ламивудина.

### Комбинированная профилактика

В последние 10 лет в большинстве центров получила распространение схема комбинированной профилактики возвратной НВV-инфекции, включа-

ющая внутривенное введение высоких доз НВІg в сочетании с назначением LAM. НВІg начинали вводить во время беспеченочного периода операции в дозе 10 000 МЕ, продолжали введение ежедневно в течение первой посттрансплантационной недели по 2000 МЕ, затем – 1 раз в 2 недели в течение 6–12 мес. после ОТП от 500 до 2000 МЕ. Доза зависела от уровня НВs-Ab в крови реципиента, который стремились поддерживать >100 МЕ/мл [28].

Еще в 1998 г. Markowitz и соавт. сообщили о том, что применение комбинации препаратов (НВІ + LAM) позволило снизить риск послеоперационного инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В до 5% в течение 5 лет после ОТП [32]. Li Jiang и соавт. отмечают, что, несмотря на назначение высоких доз внутривенного иммуноглобулина В в сочетании с ламивудином в течение 10 лет после ОТП, при отсутствии у реципиента НВs-Ag, у 45% пациентов после ОТП определялась репликация вируса в моноклеарах периферической крови и/или ткани печени [28]. Схожие данные представлены ранее Hussain с соавт. о том, что более чем у 80% пациентов с отсутствием НВs-Ag и активности вируса в периферической крови после ОТП определяется активность вируса гепатита В в ткани печени [20].

Эти данные позволяют предположить, что комбинированная терапия НВІg в сочетании с LAM не приводит к полной эрадикации НВV-инфекции после ОТП и поэтому показана большинству пациентов на протяжении всей жизни.

В последние годы появились работы, посвященные минимизации доз НВІg при использовании внутримышечного пути введения препарата. Так, в нескольких трансплантационных центрах были применены разные схемы дозирования: в день операции – от 800 до 4000 МЕ препарата, вводимого внутримышечно, затем ежедневно в течение 6–7 дней от 800 до 2000 МЕ, затем по 800 МЕ еженедельно в течение 3 недель до достижения уровня НВs-Ab в крови реципиента не менее 200 МЕ/мл, затем ежемесячно в среднем по 800 МЕ с поддержанием уровня НВs-Ab не менее 100 МЕ/мл. При этом стоимость терапии снизилась более чем на 50% [3, 18, 23, 24, 56]. Все авторы отметили сопоставимые данные по эффективности применения высоких доз внутривенного и низких доз внутримышечного иммуноглобулина в сочетании с ламивудином после ОТП у ламивудин-нерезистентных пациентов с циррозом печени НВV-этиологии при условии отсутствия или низкого уровня вирусной нагрузки до трансплантации. Однако Zheng с соавт. сообщают, что у 14% пациентов, получавших внутримышечно НВІg в сочетании с LAM, развилась возвратная НВV-инфекция в среднем через 15,8 мес. после операции. Объяснить это можно тем, что треть этих пациентов были в группе высокого риска возврата инфекции в связи с наличием на момент ОТП уровня



репликации ДНК HBV > 10<sup>5</sup> копий/мл и/или ламивудинрезистентного штамма вируса гепатита В [56].

Таким образом, большинство авторов придерживается необходимости пожизненного назначения комбинированной профилактики возвратной HBV-инфекции с применением различных схем дозирования и путей введения HBV-антигена в сочетании с различными аналогами нуклеоз(т)идов. При этом подавляющее большинство трансплантационных центров в настоящее время отдают предпочтение назначению малых доз HBV-антигена при внутримышечном пути введения и отмечают возможность конверсии с внутривенного на внутримышечный путь введения препарата в процессе наблюдения.

Однако существуют и другие стратегии послеоперационного ведения. Некоторые авторы приводят данные о возможности отмены HBV-антигена после 2 лет лечения и переводе пациентов на монотерапию ламивудином. Так, Dodson и соавт. сообщают о 16 пациентах, которым после 2 лет лечения был отменен HBV-антиген и продолжена терапия ламивудином. Ни у одного из этих пациентов не зафиксирован возврат инфекции в течение 51 месяца после ОТП [14]. В другое исследование было включено 29 пациентов, ДНК-HBV-негативных на момент операции. Все они получили комбинированную терапию высокими дозами HBV-антигена в сочетании с ламивудином в течение 1 мес. после ОТП, а затем были рандомизированы в 2 группы: 1-я – перевод на монотерапию LAM (n = 14); 2-я – продолжение комбинированной терапии (n = 15). Ни у кого из пациентов не отмечено возврата HBV-инфекции за время исследования [6]. Оптимальными кандидатами для отмены HBV-антигена после 2-летнего послеоперационного применения являются пациенты с неопределяемым уровнем ДНК HBV на момент ОТП, не имеющие репликации вируса гепатита В к моменту отмены препарата [28].

Angus и соавт. сообщают о возможности назначения ADV в сочетании с ламивудином для профилактики возвратной HBV-инфекции после окончания терапии HBV-антигена. Схема дозирования HBV-антигена была следующей: 800 МЕ HBV-антигена внутримышечно интраоперационно, затем ежедневно в течение первой недели после операции, затем – ежемесячно по 800 МЕ. В ближайшие сроки после операции к лечению добавлялся ламивудин. 34 пациента через 12 мес. были разделены на 2 группы: 1-я – продолжение указанной терапии (n = 18), средний срок наблюдения 21,1 мес.; 2-я – отмена HBV-антигена, продолжение терапии LAM + ADV (n = 16), средний срок наблюдения 21,8 мес. Во второй группе у одного пациента через 5 мес. стал определяться HBs-Ag при отрицательной ДНК HBV. Стоимость годового курса терапии в 1-й группе составила 13 718 USD, во второй – 8290 USD. Учитывая отсутствие достоверной разницы в результатах применения этих двух схем терапии и существенное удешевление лечения пациентов 2-й группы, авто-

ры делают вывод о возможности конверсии HBV-антигена на адефовир через 1 год после ОТП [4].

Отмечено, что появившиеся в последние годы новые аналоги нуклеоз(т)идов (энтекавир и тенофовир) являются перспективными в проведении как до-, так и послеоперационной терапии у пациентов с HBV-инфекцией, но их применение у реципиентов печени нуждается в дальнейшем исследовании [37].

## Вакцинация

Еще одна послеоперационная стратегия заключается в послетрансплантационной активной иммунизации пациента путем трехкратной вакцинации против гепатита В. Однако данные различных авторов об успешности этой стратегии слишком разноречивы. Sanchez-Fueyo и соавт. сообщают об успешной активной иммунизации 14 из 17 (82%) пациентов после ОТП. При этом авторы отмечают, что все отобранные пациенты были из группы низкого риска возврата HBV-инфекции [45]. Данные других исследований выглядят менее оптимистично: только в 18% случаев удается добиться определяемого уровня HBs-Ab в крови реципиентов после трехкратной вакцинации после окончания курса терапии HBV-антигена [2]. Сегодня появляются все новые рекомбинантные вакцины против гепатита В, с которыми связаны надежды исследователей на возможность проведения эффективной посттрансплантационной профилактики возвратной HBV-инфекции без применения HBV-антигена, что может позволить значительно удешевить послеоперационное лечение у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии.

## ГЦР на фоне HBV-ассоциированного заболевания печени

В статье Lampertico и соавт. был проведен ретроспективный анализ всех случаев ОТП по поводу ГЦР на фоне цирроза печени HBV-этиологии в период с января 1999 г. по сентябрь 2007 г. в двух трансплантационных центрах Италии (78 пациентов). До ОТП все пациенты получали противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов и радиочастотную абляцию (РЧА) очагов ГЦР и/или химиоэмболизацию печеночной артерии. Интра- и послеоперационная профилактика инфицирования пересаженной печени проведена в 3 вариантах: в первой группе пациентов (63%) применена комбинация препаратов LAM+HBV-антигена; во 2-й (32%) – комбинация LAM+ADV+HBV-антигена; в 3-й (5%) – монотерапия HBV-антигена. Изучаемыми критериями эффективности была общая выживаемость и частота рецидива HBV-инфекции и ГЦР. Средний срок наблюдения составил 48 (2–110) мес. У 5 пациентов диагностирован рецидив ГЦР (6%) через 3–39 мес. (медиана 15 мес.); рецидив HBV-инфекции выявлен у 4 пациентов (5%) на 1, 3, 18 и 38-м месяце. Шесть пациентов умерли (7%):



2 – вследствие рецидива ГЦР, 2 – вследствие инфекционных осложнений, 1 пациент – вследствие возникновения *de novo* онкозаболевания и 1 – вследствие хирургических осложнений. Кумулятивная частота рецидива ГЦР, возвратной HBV-инфекции и выживаемости составила 9, 7 и 91%.

Среди всех больных у 69 (88,5%) распространенность опухолевого процесса не выходила за рамки Миланских критериев. Рецидив ГЦР в этой группе возник у 3 пациентов (4,3%); 9 (11,5%) опухолей не укладывались в Миланские критерии. Рецидив ГЦР выявлен в этой группе у 2 больных (22,2%). У пациентов, удовлетворявших Миланским критериям, 5-летняя кумулятивная частота рецидива ГЦР, возвратной HBV-инфекции и выживаемость составили соответственно 6, 7 и 92%. Возврат HBV-инфекции после ОТП имел место у 4 (67%) из 6 пациентов с дооперационным уровнем вирусемии  $>10^5$  копий/мл, при этом у всех четырех был выявлен ламивудинрезистентный штамм вируса гепатита В. У 72 человек с дооперационным уровнем вирусемии  $<10^5$  копий/мл отсутствовали признаки инфицирования печеночного трансплантата [26].

Degertekin и соавт. приводят данные мультицентрового исследования NIN HBV-OLT, проведенного в 15 центрах США, в которое включили 191 пациента после ОТП по поводу HBV-ассоциированного заболевания печени. У 98 (51%) из них диагностирован ГЦР: у 77 – при постановке в лист ожидания трансплантации печени (ЛО ТП), у 17 ГЦР развился во время нахождения в ЛО ТП, у 8 ГЦР диагностирован при исследовании удаленной печени. У 76% пациентов, находившихся в ЛО ТП, распространенность опухоли не выходила за рамки Миланских критериев, а при морфологическом исследовании удаленной печени только 55% случаев соответствовали Миланским критериям, 17% выходили за их пределы, но были в пределах критериев Калифорнийского университета (UCSF).

Так как в ряде ранее опубликованных работ было показано, что рецидив ГЦР после трансплантации печени связан с возвратом репликации ДНК HBV, то одной из задач данного исследования было изучение факторов, ассоциированных с рецидивом ГЦР и выживаемостью после ОТП. Рецидив ГЦР выявлен у 12 (12%) пациентов. Кумулятивная частота рецидива ГЦР через 1, 3 и 5 лет составила 5, 12 и 17% соответственно. Ни у одного из 8 пациентов, у которых опухоль была диагностирована в удаленной печени, рецидива ГЦР не было. При многофакторном анализе было установлено, что уровень альфа-фетопротеина (АФП) на момент трансплантации печени и мужской пол были связаны с риском рецидива ГЦР после ОТП при анализе всех случаев (из анализа были исключены пациенты с не диагностированными до операции опухолями). Уровень АФП перед ОТП, мужской пол и лечение ГЦР перед ОТП были ассоциированы с рецидивом. Несоответствие Ми-

ланским или UCSF-критериям (как до ОТП, так и по результатам морфологического исследования) не было связано с рецидивом ГЦР после трансплантации печени. Аналогичным образом наличие HBe-Ag и ДНК HBV при постановке в лист ожидания, на момент трансплантации, а также рецидив HBV-инфекции после ОТП не были связаны с рецидивом ГЦР. Кумулятивная 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после ОТП у пациентов с рецидивом ГЦР составила 67, 58 и 47%, без рецидива – 98, 93 и 91% соответственно. Данное исследование продемонстрировало тот факт, что в последнее время у большого количества пациентов с HBV-ассоциированными заболеваниями показанием к трансплантации печени становится ГЦР. В то же время в группе трансплантируемых больных уменьшилось число пациентов с терминальными стадиями цирроза печени HBV-этиологии, что связано с эффективностью современной противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов [12].

### **De novo гепатит В после ОТП**

Инфекция HBV, возникшая *de novo* после ОТП, определяется как появление HBsAg у больного после ОТП, у которого до операции этот маркер отсутствовал. Такое определение позволяет объединить в одну группу как больных с реактивацией собственной латентной инфекции HBV, так и лиц, заразившихся интра- и послеоперационно. Однако по данным значительного числа исследований, основным источником манифестации инфекции HBV в посттрансплантационном периоде у не инфицированных ранее лиц является реактивация инфекции HBV, полученной с донорским органом [13]. Более того, риск заражения реципиента, не имеющего маркеров инфекции HBV, через трансплантат, полученный от анти-HBc – положительного донора, составляет до 94% при отсутствии профилактики [50].

Инфекция HBV после ОТП *de novo* наблюдается в 1,7–5% случаев в неэндемичных по гепатиту В районах [9, 41, 17]. При распространенности анти-HBc среди доноров 3–4% риск манифестации инфекции HBV *de novo* при пересадке печени от носителя анти-HBc составляет 33–78% [13, 16, 53]. В эндемичных по гепатиту В регионах частота инфекции HBV *de novo* после ОТП более высокая. По данным исследователей из Тайваня, этот показатель составил 15,3% у детей, перенесших ОТП [48].

Согласно мнению большинства исследователей, наличие анти-HBs в момент ОТП в количестве более 100 МЕ/л способно предотвратить появление инфекции HBV *de novo* в посттрансплантационном периоде у больных, находящихся в группе риска (то есть получающих донорский орган от анти-HBc положительного донора). Защитные антитела могут быть получены или за счет пассивной иммунопрофилактики в момент ОТП и после нее, или путем вакцинации против гепатита В. Иммунопрофилактика, как уже

упоминалось, является крайне дорогостоящей процедурой, а вакцинация больных с терминальными стадиями заболеваний печени недостаточно эффективна [2, 5, 8, 48]. Другой стратегией, направленной на профилактику развития инфекции HBV *de novo* после ОТП, является назначение аналогов нуклеозидов на продолжительный период всем реципиентам, получившим орган от носителей анти-НВс.

Инфекция HBV в этой группе больных появляется обычно в сроки от 4–6 до 12 мес. с момента ОТП. В серии наблюдений Prieto с соавт. этот интервал составлял до 24 мес., а у Castells с соавт. – до 48 мес. [9, 40]. Такой продолжительный инкубационный период свидетельствует о возможности под влиянием иммуносупрессивной терапии манифестации инфекции, полученной реципиентом в очень малом количестве.

Со времени первого описания инфекции HBV, возникшей *de novo* после трансплантации печени в связи с причинами, не связанными с гепатитом В, в 1992 г. [15] опубликовано значительное количество работ, посвященных этой проблеме. В большинстве своем они представляют описания отдельных клинических наблюдений или серий случаев (3–20 человек). Литературные данные, посвященные естественному течению инфекции HBV *de novo*, противоречивы. Большинство авторов отмечают, что течение инфекции HBV *de novo* более легкое по сравнению с рецидивом HBV у больных, оперированных в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени [9, 41, 16]. Показатели активности АЛТ остаются нормальными у половины больных [17]. По наблюдениям Chazouilleres с соавт., только у 10 из 20 больных, инфицированных HBV после ОТП *de novo*, развился хронический гепатит, и только в одном случае потребовалась ретрансплантация печени из-за тяжелой дисфункции, связанной с гепатитом В [10]. Другие авторы указывают на возможность более тяжелого течения болезни. У 1 из 3 больных, наблюдавшихся Wachs с соавт., развился хронический активный гепатит, а у 2 других сформировался цирроз печени [53]. Группа испанских исследователей в 1999 г. впервые описала фульминантную печеночную недостаточность (ФПН) у двух из 6 больных с *de novo* инфекцией HBV [11]. Segovia с соавт. также наблюдали 3 случая ФПН в группе из 19 больных. Более того, эти авторы при сопоставлении течения инфекции HBV, полученной *de novo* и рецидивировавшей, не нашли отличий в частоте тяжелого гепатита (63 и 62%), потери трансплантата (37 и 38%) и смерти, связанной с HBV (21 и 33%) [47]. Uemoto с соавт. описали развитие *de novo* фиброзирующего холестатического гепатита В [50]. Douglas с соавт. связывают тяжелое поражение печени с высокой вирусемией [16]. На возможность тяжелого течения инфекции HBV *de novo* указывают также другие исследователи [7, 40]. При этом независимо от наблюдавшейся тяжести гепатита подав-

ляющее большинство исследователей сообщает о хронизации инфекции. Спонтанная сероконверсия в анти-НВс наблюдалась казуистически редко.

После регистрации ламивудина для лечения хронического гепатита В в литературе появляются сообщения о его успешном применении для лечения и профилактики инфекции HBV, возникшей *de novo* у больных после ОТП. Большинство исследователей начинали противовирусную терапию в сроки до 3 месяцев после появления HBsAg после ОТП. Castells с соавт. сообщили о результатах лечения ламивудином семи пациентов, перенесших ОТП, у которых появилась инфекция HBV *de novo*. Средняя длительность лечения составляла 24,5 мес. ДНК HBV перестала определяться у 5, а HBeAg – у 3 больных. Ни в одном случае не наблюдалось печеночной недостаточности или потери трансплантата [9]. Успеха достигли также японские исследователи [51], назначавшие ламивудин 6 больным, у 5 из которых HBsAg перестал определяться через 1–11 мес. после начала лечения (медиана – 4,6 мес.). Напротив, Roque-Afonso с соавт. сообщают о неудовлетворительных результатах лечения ламивудином 5 больных, у которых развилась инфекция HBV *de novo*. У всех пациентов инфекция хронизировалась: после 12–16 мес. терапии появилась лекарственная устойчивость, и ДНК HBV вернулась к исходному уровню [42]. Несмотря на значительное число сообщений, факторы, влияющие на эффективность терапии ламивудином в данной группе больных, остаются неизученными. В последние годы появились отдельные сообщения об эффективности адефовира у больных с инфекцией HBV, развившейся *de novo* после ОТП [25, 49]. В описанном Toniutto с соавт. случае донор был вакцинирован от гепатита В. Авторы предполагают, что на клиренс HBsAg у реципиента мог повлиять перенос антител донора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с циррозом печени HBV-этиологии, ожидающие трансплантации печени, должны длительно получать аналоги нуклеоз(т)идов вплоть до ОТП с целью подавления вирусной активности. Ламивудин, ранее назначавшийся с этой целью, имеет высокий профиль резистентности, в связи с чем сегодня следует рассматривать в качестве терапии первой линии у данной группы пациентов новые аналоги нуклеоз(т)идов, такие как адефовир или энтекавир.

Самой эффективной и рентабельной стратегией профилактики возвратной HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде является внутримышечное введение низких доз HBV Ig в сочетании с ламивудином (у LAM-нерезистентных пациентов) или другими нуклеоз(т)идными аналогами (при развитии резистентности к LAM).

Стратегия активной иммунизации пациентов после ОТП, без использования HBV Ig, в настоящее

время не может быть рекомендована к широкому применению. Необходимо создание новых современных вакцин, новых противовирусных препаратов и строгий отбор пациентов с низким риском возврата инфекции.

ОТП, выполненная пациентам с ГЦР в исходе HBV-цирроза печени, удовлетворяющим Миланским критериям и получающим ПВТ, характеризуется высокой 5-летней общей выживаемостью с незначительным уровнем рецидива ГЦР и HBV. При этом возврат HBV-инфекции не ассоциирован с повышением риска рецидива ГЦР.

*De novo* гепатит В после ОТП обычно связан с пересадкой печени от носителя анти-HBc реципиенту без признаков перенесенной HBV-инфекции. Учитывая высокий риск быстрого прогрессирования инфекции у иммуносупрессированных пациентов, терапию аналогами нуклеоз(т)идов следует назначать немедленно после выявления HBsAg.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шерлок Ш., Дули Д. Рецидив болезни // Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. С. 756.
2. Angelico M., Di Paolo D., Trinito M.O. et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. P. 176–181.
3. Angus P.W., McCaughan G.W., Gane E.J. et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B // *Liver Transpl.* 2000. Vol. 6. P. 429–433.
4. Angus P.W., Patterson S.J., Strasser S.I. et al. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 1460–1466.
5. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of *de novo* HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 7; 12 (13). P. 2070–2074.
6. Buti M., Mas A., Prieto M. et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 38. P. 811–817.
7. Cahlin C., Olausson M., Friman S. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33 (4). P. 2467–2468.
8. Castells L., Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 13 (4). P. 359–361.
9. Castells L., Vargas V., Rodríguez F. et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2002. Vol. 8 (10). P. 892–900.
10. Chazouilleres O., Mamish D., Kim M. et al. «Occult» hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients // *Lancet*. 1994. Vol. 343 (8890). P. 142–146.
11. Crespo J., Fábrega E., Casafont F. et al. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // *Liver Transpl. Surg.* 1999. № 5 (3). P. 175–183.
12. Degertekin B., Lok A.F. Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the main Indication for Liver Transplantation (OLT) among HBV Patients in the era of Nucleos(t)ide Analogue Therapies, 59th AASLD Meeting, October 31–November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. 2008; 48 (abstract 1437).
13. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // *Gastroenterology*. 1997. Vol. 113 (5). P. 1668–1674.
14. Dodson S.F., de Vera M.E., Bonham C.A. et al. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2000. Vol. 6. P. 434–439.
15. Douglas D.D., Rakela J., Taswell H. et al. Transmission of hepatitis B virus infection from orthotopic donor livers [abstract] // *Hepatology*. 1992. Vol. 16. P. 49A.
16. Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L. et al. The clinical course of transplantation-associated *de novo* hepatitis B infection in the liver transplant recipient // *Liver Transpl. Surg.* 1997. Vol. 3 (2). P. 105–111.
17. Fabia R., Levy M., Crippin J. et al. *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation: sources of disease, incidence and impact // *Liver. Transpl. Surg.* 1997. Vol. 4. P. 119–127.
18. Gane E.J., Angus P.W., Strasser S. et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 931–937.
19. Grellier L., Mutimer D., Ahmed M. et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis // *Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 1212–1215.
20. Hussain M., Soldevila-Pico C., Emre S. et al. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. P. 1137–1144.
21. Hwang S., Lee S.G., Ahn C.S. et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14. P. 770–778.
22. Jiao Z.Y., Jiao Z. Prophylaxis of recurrent hepatitis B in Chinese patients after liver transplantation using lamivudine combined with hepatitis B immune globulin according to the titer of antibody to hepatitis B surface antigen // *Transplant. Proc.* 2007. Vol. 39. P. 1533–1536.
23. Jiao Z.Y., Yan L.N., Li B. et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B patients with lamivudine monotherapy or lamivudine combined with individualized low-dose hepatitis B immunoglobulin treatment // *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*. 2007. Vol. 15. P. 804–808.
24. Karademir S., Astarcioglu H., Akarsu M. et al. Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 579–583.
25. Kim K.K., Kim K.H., Hwang S. et al. Therapeutic effect of adefovir dipivoxil on recurrent or *de novo* infection of hepatitis B virus after liver transplantation: a preliminary report. Article in Korean // *Korean J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 45 (3). P. 174–180.



26. *Lampertico P., Viganò M., Donato M. et al.* Excellent 5-year overall survival in patients with HBV-related cirrhosis undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma, 59th AASLD Meeting, October 31–November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. 2008. Vol. 48 (abstract 621).
27. *Lauchart W., Muller R., Pichlmayr R.* Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 4051–4053.
28. *Li Jiang, Li-Sheng Jiang, Nan-Sheng Cheng and Lu-Nan Yan.* Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *World. J. Gastroenterol.* 2009 May 28. № 15 (20). P. 2489–2499.
29. *Limquiacó J.L., Wong J., Wong V.W. et al.* Lamivudine monoprophyllaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study // *J. Med. Virol.* 2009. Vol. 81. P. 224–229.
30. *Lo C.M., Cheung S.T., Lai C.L. et al.* Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 233. P. 276–281.
31. *Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H.* Management of hepatitis B: 2000 – summary of a workshop // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P. 1828–1853.
32. *Markowitz J.S., Martin P., Conrad A.J. et al.* Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin // *Hepatology*. 1998. Vol. 28. P. 585–589.
33. *McGory R.W., Ishitani M.B., Oliveira W.M. et al.* Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization // *Transplantation*. 1996. Vol. 61. P. 1358–1364.
34. *Mutimer D., Dusheiko G., Barrett C. et al.* Lamivudine without HBIG for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up // *Transplantation*. 2000. Vol. 70. P. 809–815.
35. *Mutimer D., Pillay D., Dragon E. et al.* High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 715–721.
36. *Nevin Yilmaz, Mitchell L. Shiffman, R. Todd Stravitz et al.* Prophylaxis Against Recurrence of Hepatitis B Virus After Liver Transplantation: A Retrospective Analysis Spanning 20 Years // *J. Liver International*. January 2008. Vol. 28 (1). P. 72–78.
37. *Patterson S.J., Angus P.W.* Post-liver transplant hepatitis B prophylaxis: the role of oral nucleos(t)ide analogues // *Current opinion in organ transplantation*. 2009. Vol. 14. P. 225–230.
38. *Pellicelli A.M., Barbaro G., Barbarini G. et al.* Efficacy of Entecavir as rescue therapy in lamivudine-resistant patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation, 59th AASLD Meeting, October 31 – November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. 2008. Vol. 48: 4 (suppl.). P. 701A (abstract 885).
39. *Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al.* A multicenter United States–Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. P. 424–432.
40. *Prieto M., Gomez M., Berenguer M. et al.* De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population // *Liver Transpl.* 2001. № 7. P. 51–58.
41. *Roche B., Samuel D., Gigou M. et al.* De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 1997. Vol. 26 (3). P. 517–526.
42. *Roque-Afonso A.M., Fery C., Samuel D. et al.* Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors // *Gut*. 2002. Vol. 50 (1). P. 95–99.
43. *Samuel D., Bismuth A., Mathieu D. et al.* Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBs-Ag-positive patients // *Lancet*. 1991. Vol. 337. P. 813–815.
44. *Samuel D., Muller M., Alexander G. et al.* Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 1842–1847.
45. *Sanchez-Fueyo A., Rimola A., Grande L. et al.* Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 496–501.
46. *Seehofer D., Rayes N., Berg T. et al.* Lamivudine as first- and second-line treatment of hepatitis B infection after liver transplantation // *Transpl. Int.* 2000. Vol. 13. P. 290–296.
47. *Segovia R., Sanchez-Fueyo A., Rimola A. et al.* Evidence of serious graft damage induced by de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2001. № 7. P. 106–112.
48. *Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H. et al.* High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 48 (2). P. 203–208.
49. *Toniutto P., Fumo E., Caldato M. et al.* Favourable outcome of adefovir-dipivoxil treatment in acute de novo hepatitis B after liver transplantation // *Transplantation*. 2004. Vol. 15; 77 (3). P. 472–473.
50. *Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al.* Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants // *Transplantation*. 1998. Vol. 65 (4). P. 494–499.
51. *Umeda M., Marusawa H., Ueda M. et al.* Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6 (11). P. 2680–2685.
52. *Villeneuve J.P., Condreay L.D., Willems B. et al.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 207–210.
53. *Wachs M.E., Amend W.J., Ascher N.L. et al.* The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(–), HBcAb(+), HBIgM(–) organ donors // *Transplantation*. 1995. Vol. 59 (2). P. 230–234.
54. *Yao F.Y., Bass N.M.* Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 33. P. 301–307.
55. *Yao F.Y., Terrault N.A., Freise C. et al.* Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. P. 411–416.
56. *Zheng S., Chen Y., Liang T. et al.* Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. P. 253–258.





## ПОЗДРАВЛЯЕМ ТЕОДОРА ИЗРАИЛЕВИЧА ШРАЕРА

31 августа 2009 года исполнилось 80 лет выдающемуся хирургу нашего времени, одному из основоположников отечественной трансплантологии, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Теодору Израилевичу Шраеру.

Проследившая необыкновенную жизнь этого удивительного человека, полную неумной энергии, открытий, да и просто трудовых будней, понимаешь, что ему дан огромный дар – дар жить и трудиться для других. После окончания в 1952 году Винницкого медицинского института он не остался работать в городе, а выбрал иной путь – путь служения ближним в сельской больнице. Работы было много, даже слишком, но трудности не остановили молодого врача, а только приумножили его опыт и желание стремиться к более высоким знаниям. Вскоре Теодор Израилевич уехал в Ленинград – обучаться в клинической ординатуре у профессора П.И. Напалкова. Говорят, случайностей не бывает. Судьбоносная встреча будущего

профессора с Михаилом Алексеевичем Подгорбунским, известным сибирским хирургом, который пригласил Теодора Израилевича в Кемерово, навсегда связала выдающегося хирурга с Кузбассом.

С именем Теодора Израилевича связано открытие кардиохирургического центра, отделения сосудистой хирургии, анестезиологии и реанимации, гнойной и экспериментальной хирургии. В 1965 году он назначен руководителем кафедры факультетской хирургии Кемеровского медицинского института.

В 1969 году Теодор Израилевич благодаря своему таланту организатора и ученого одним из первых в стране создал Кемеровский центр трансплантации. Это стало уникальным событием, так как в те годы это был единственный центр на базе практического здравоохранения. С того времени Теодор Израилевич является его бессменным руководителем. Разработка основ трансплантации органов, создание уникальных биопротезов сердца и сосудов, совершенствование методов хирургического лечения заболеваний пищевода, желудка, поджелудочной железы, разработка метаболических операций при тяжелой артериальной гипертензии и сахарном диабете – список его научно-практической деятельности можно продолжить.

Теодор Израилевич автор более 400 печатных работ, 5 монографий и 15 авторских свидетельств и патентов.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, председатель научно-практического общества хирургов Кузбасса, член редакционного совета журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», почетный гражданин Кемеровской области, Герой Кузбасса, награжденный орденом Почета... О всех его заслугах невозможно рассказать на одном листе бумаги, но они отпечатались в книге судеб многих тысяч людей, спасенных Теодором Израилевичем. А это лучшая награда для врача, отдавшего всю жизнь своей профессии. Открытый, простой человек, всегда готовый прийти на помощь – именно таким его знают родные, близкие, коллеги, пациенты.

Коллективы сотрудников Кемеровского центра трансплантации, ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Российское трансплантологическое общество поздравляют юбиляра и от всего сердца желают ему крепкого здоровья, радости, бодрости духа, жизненного вдохновения, и конечно же, долгих-долгих лет жизни.

## ПОЗДРАВЛЯЕМ НИНУ ИНДЗАРОВНУ ГАБРИЭЛЯН

В жизни каждого из нас присутствуют подчас незаметные другим, но такие важные памятные даты. Издавна так повелось, что юбилеи – это как черта, проведенная в конце каждого определенного отрезка времени. Это остановка, пауза, время для осмысления пройденного пути, и конечно же, время для обдумывания планов на будущее.

31 октября 2009 года у замечательного сотрудника Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, кандидата медицинских наук, доцента, заведующей лабораторией эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений Нины Индзаровны Габриэлян случилась именно такая памятная дата – юбилейный день со дня ее рождения! Так сложилось, что не принято указывать возраст женщины, и мы не будем уклоняться от этой славной традиции.

День рождения Нины Индзаровны – это повод еще раз рассказать о жизни удивительного человека, отдавшего более 30 лет своей трудовой деятельности Центру трансплантологии!

В 1967 г. Нина Индзаровна окончила с отличием I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, после чего продолжила свою научную работу, поступив в аспирантуру лаборатории промышленной токсикологии Института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. В 1971 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Изучение внешнесекреторной функции печени при воздействии профессиональных веществ в минимальных дозах и концентрациях».

В 1975 году Нина Индзаровна поступила на работу в Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов, которым к тому моменту уже руководил Валерий Иванович Шумаков. Сначала она работала в отделении хирургии печени. В дальнейшем со всей своей неумной энергией окунулась в область научных исследований, связанных с изучением роли токсически активных компонентов эндогенной природы в формировании патологических состояний, изучала вместе с другими сотрудниками механизмы развития эндотоксикозов, занималась поиском информативных критериев для оценки эффективности детоксикационных методов лечения. С 1987 г. Нина Индзаровна является бессменным руководителем лаборатории эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений. Работа лаборатории строится на основе координации направлений, обеспечивающих возможность выявления контингента больных с угрозой развития гнойно-септических осложнений, своевременную диагностику инфекционных процессов у пациентов, проведение мероприятий по профилактике и лечению внутрибольничных инфекций. Важность и значение работы такой лаборатории не вызывает сомнения. От своевременного обнаружения подчас смертельно опасных инфекций зависят жизни многих пациентов в клинике Центра.

При непосредственном участии Нины Индзаровны были разработаны специальные методы профилактики послеоперационных осложнений у больных после трансплантации жизненно важных органов. В Центре стали использовать специальное белье с антибактериальными пропитками. В лаборатории под руководством Нины Индзаровны работают специалисты разного профиля: бактериологи, фармакологи, биохимики.

Нина Индзаровна – врач-эпидемиолог высшей категории. По ее инициативе сотрудники лаборатории плодотворно взаимодействуют со многими институтами и центрами (Институт лекарственных растений, Институт молочной промышленности и многие другие), в процессе совместных научных разработок на свет появляются новые лекарственные препараты, необходимые пациентам для быстрого выздоровления.

Коллеги знают Нину Индзаровну как добросовестного, ответственного, инициативного, небезразличного к чужим бедам человека, всегда готового найти выход из любой трудной ситуации. Помимо того, что Нина Индзаровна возглавляет лабораторию, она вот уже более 20 лет ведет трудный, подчас непредсказуемый диалог с различными средствами массовой информации, являясь пресс-секретарем Центра трансплантологии.

Коллектив сотрудников и редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором, членом-корреспондентом РАМН, доктором медицинских наук, профессором С.В. Готьё поздравляет Нину Индзаровну с днем рождения и желает ей крепкого здоровья, радости, бодрости духа, трудового вдохновения, и конечно же, долгих-долгих лет жизни.



# ФГУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

## ОТДЕЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия А № 283208

Регистрационный № 9529 от 26.11.2007

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс (499) 196 87 97

ФГУ «ФНЦТиО имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ – одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений России – успешно развивает хирургическую науку, разрабатывает современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, готовит врачебные и научные кадры.

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 0,5 до 3,5 месяца) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, клеточные технологии, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Клиническая трансплантация поджелудочной железы.
5. Общие хирургические проблемы трансплантологии и сердечно-сосудистой хирургии.
6. Клеточные технологии в клинической трансплантологии.
7. Донорство в клинической трансплантологии.
8. Анестезиология и реанимационное пособие при трансплантации органов.
9. Диализ в нефрологии.
10. Трансплантационная иммунология и мониторинг.
11. Клиническая лабораторная диагностика в трансплантологии.
12. Хирургическое лечение нарушения ритма сердца.
13. Трансплантация стволовых клеток.
14. Искусственное и вспомогательное кровообращение.
15. Кардиохирургическая реанимация и интенсивная терапия.
16. Сестринское операционное дело.
17. Методика внутриаортальной баллонной контрапульсации.
18. Методические основы и интерпретация результатов иммуноферментного анализа.
19. Родственная трансплантация почки.
20. Методы радионуклидной диагностики в кардиологии в сочетании с функциональными пробами.
21. Клиническое применение мультиспиральной томографии.
22. Магнитно-резонансная томография в клинической практике.

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: transplant2009@mail.ru

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.



# ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ



## Высокая эффективность при трансплантации почки, печени, сердца

— Снижение частоты отторжения трансплантата

## Безопасность при длительном применении

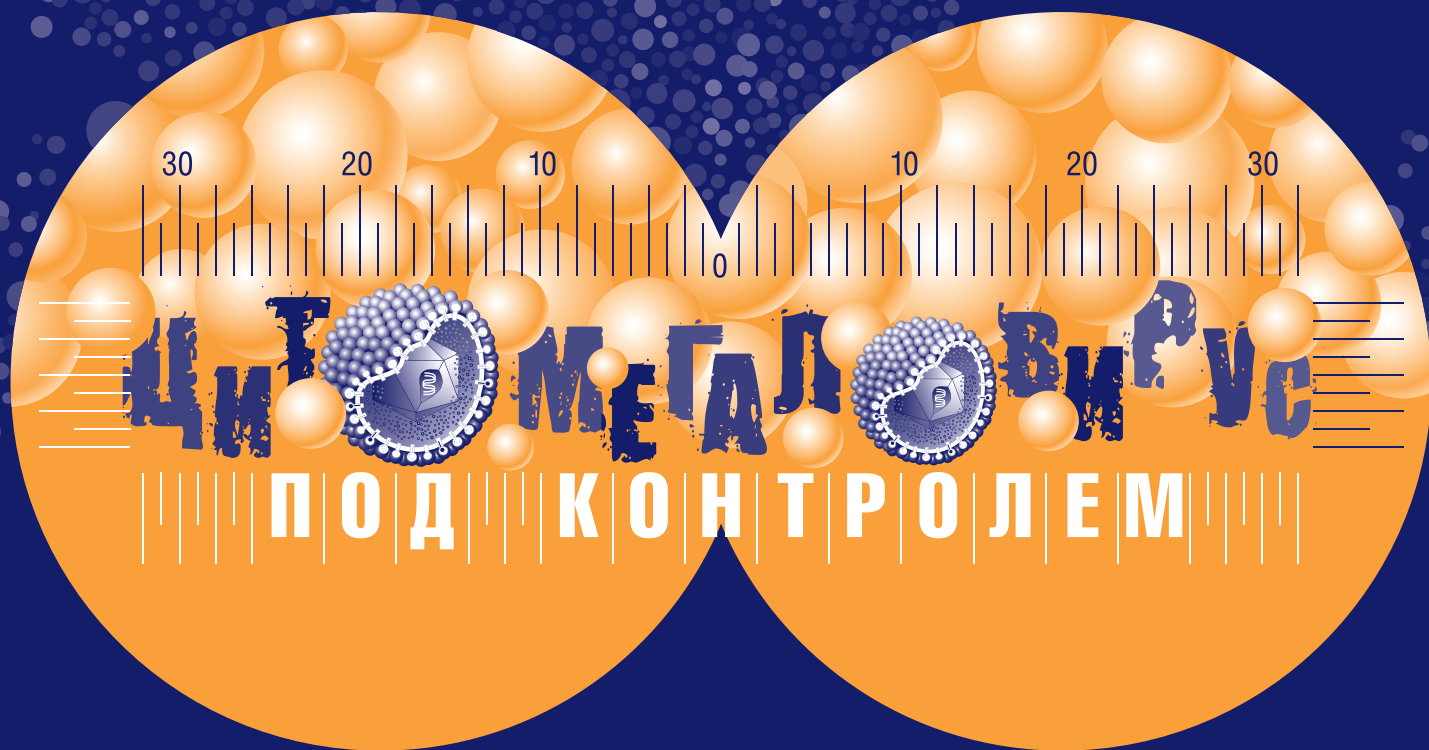
- Увеличение выживаемости трансплантата
- Увеличение выживаемости пациентов после трансплантации
- Возможность использования низких доз ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов (вплоть до отмены)
- Нефропротективный эффект
- Кардиопротективный эффект

**СеллСепт**<sup>®</sup>  
микофенолата мофетил



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.»  
(Швейцария)  
Россия, 107031, Москва,  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел. + 7 (495) 229-29-99  
Факс + 7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)





# Вальцит®

валганцикловир

- Стандарт лечения и профилактики ЦМВ-инфекции на фоне иммуносупрессии
- Сокращает смертность от ЦМВ на **74%**
- Сокращает общую смертность на **37%**

ЗАО «Рош-Москва». Официальный дистрибьютор «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2, Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел. + 7 (495) 229-29-99, факс +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



*We Innovate Healthcare*