

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ



ТОМ XII

№3-2010



ПРИЕМ  
ОДИН РАЗ  
В СУТКИ

УТРАТА  
ТРАНСПЛАНТАТА



## ВСЕГДА СУЩЕСТВУЕТ УГРОЗА ПОЗДНЕЙ УТРАТЫ ТРАНСПЛАНТАТА

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

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

**ЕСТЬ СМЫСЛ ПЕРЕВЕСТИ ПАЦИЕНТА НА АДВАГРАФ**

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

Нет причины задумываться дважды

 **astellas**

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

Полную информацию о препарате можно получить в ЗАО «Астеллас Фарма» ■ 109147 Россия, Москва, ул. Марксистская, 16; тел. (495) 737-07-56, факс (495) 737-07-54

МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ»

# ВЕСТНИК

## ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XII № 3–2010

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – С.В. Готье

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

# ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

- Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью).
- В конце статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, полностью указаны фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, точный почтовый адрес или e-mail, телефон лица, ответственного за переписку.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат 10–12 строк на русском и английском языках, ключевые слова, не более 5) присылается в редакцию в одном экземпляре.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат) должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм), шрифт Times new Roman, размер не менее 12, через 1,5-ный интервал между строками, поля шириной 2,5 см.
- Таблицы, рисунки и подписи к рисункам должны помещаться в отдельном файле. Места расположения рисунков и таблиц обозначаются на полях. Ссылки на рисунки и таблицы в тексте статьи обязательны.
- К статье обязательно должен прилагаться диск RW с текстом статьи в формате «doc» или «rtf» с рисунками или фотографиями.
- Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц (без учета реферата, таблиц, рисунков, списка литературы), описание клинического случая – не более 8 страниц, краткие сообщения и письма в редакцию – не более 4 страниц, лекции, обзоры – 15 страниц.
- Оригинальная статья должна содержать следующие разделы: титульная страница, введение, цель работы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы или заключение, список литературы, иллюстративный материал, реферат на русском и английском языках.
- При представлении в печать экспериментальных работ авторы должны руководствоваться Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Обязательно следует указывать вид, пол, количество животных, методы обезболивания и умерщвления животных.
- Титульная страница должна содержать фамилии, инициалы авторов статьи, название статьи, полное наименование учреждения, в котором проводилась работа.
- Если имеется несколько авторов, работающих в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
- Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях  
Черно-белые штриховые рисунки: формат файла TIFF (расширение \*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат, режим – bitmap, разрешение – 600 dpi, ширина рисунка не более 180 мм, высота рисунка не более 230 мм. Каждый рисунок должен быть представлен в виде отдельного файла, озаглавленного «Рис. 1», «Рис. 2» и т. д., с указанием автора и названия статьи.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях цитируют не более 20 источников, в обзорных – не более 50. Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
- В соответствии с ГОСТом 7.1-84 пристатейную литературу оформляют следующим образом.  
В списке литературы источники указывают в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – зарубежных). Все работы одного автора нужно указывать по возрастанию годов издания. Статью, написанную коллективом авторов (более четырех), помещают в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставят «и др.», для англ. – «et al.». Литературу указывают с названием статьи. Все источники должны быть пронумерованы в общем алфавитном порядке, а их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи.
- Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.  
Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через месяц после получения. При возвращении статьи в более поздний срок соответственно меняются дата ее поступления в редакцию и сроки опубликования.
- Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или посланные в другие журналы.
- Все статьи направляются на рецензирование. При получении положительной рецензии решение о принятии статьи к публикации выносится на основании ее значимости, оригинальности, достоверности представленных материалов членами редколлегии журнала.
- Рукописи, не оформленные в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.
- Плата за публикацию научных работ не взимается.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:  
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,  
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»  
E-mail: [transplant2009@mail.ru](mailto:transplant2009@mail.ru)

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

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

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

## Подписной индекс

в каталоге «Газеты и журналы» – 80248.

Подписано к печати 12.07.10.

Тираж 1000 экз.

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра Российского трансплантологического общества  
*Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.*

Морфология ишемического повреждения аллотрансплантированной печени по данным исследования пункционных биоптатов  
*Шкалова Л.В., Минина М.Г., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М., Готье С.В.*

Острое повреждение почек в раннем послеоперационном периоде при трансплантации сердца: факторы риска и заместительная терапия  
*Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Уhrenkov С.Г.*

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Искусственный клапан сердца «МедИнж-2»: 10-летний опыт клинического применения  
*Вавилов П.А.*

Фибрилляция и трепетание предсердий в раннем послеоперационном периоде после протезирования восходящего отдела аорты и/или аортального клапана: факторы риска, лечение, профилактика  
*Ионова В.В., Семеновский М.Л.*

Опыт применения мультidetекторной спиральной компьютерной томографии в оценке состояния коронарных артерий  
*Муслимов Р.Ш., Абрамова Н.Н., Pokatillov A.A.*

Гипертрофия левого желудочка у пациентов на программном гемодиализе  
*Строков А.Г., Гаврилин В.А., Терехов В.А.*

Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани – предикторы динамики костных потерь после пересадки печени  
*Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Ярошенко Е.Б., Корнилов М.Н., Шмерко Н.П.*

Некоторые теоретические аспекты комплексного клинико-психологического исследования больных аутоиммунными заболеваниями печени с исходом в цирроз перед трансплантацией печени  
*Герасимова О.А., Михайличенко Т.Г., Жеребцов Ф.К., Райхельсон К.Л., Мительглик У.А.*

# CONTENTS

## 5 PAGE OF EDITOR IN CHIEF

### ORGAN TRANSPLANTATION

6 Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. 2<sup>nd</sup> report of National Registry  
*Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Ibragimova O.S.*

16 Morphology of ischemic injury of liver allograft according to biopsies research  
*Shkalova L.V., Minina M.G., Mogeiko N.P., Pjinsky I.M., Moysyuk Y.G., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.*

24 Acute kidney injury after heart transplantation: risk factors and renal replacement therapy  
*Kopylova J.V., Poz I.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

### CLINICAL AND EXPERTIMENTAL RESEARCHES

29 Cardiac valve prosthesis «MedEng-2»: 10 years experience of clinical application  
*Vavilov P.A.*

36 Atrial fibrillation or flutter in the early postoperative period after ascending aorta and/or aortic valve replacement: risk factors, treatment, preventive maintenance  
*Ionova V.V., Semenovskiy M.L.*

41 Experience of use multidetector-row computed tomography to evaluate the status of coronary arteries  
*Muslimov R.S., Abramova N.N., Pokatillov A.A.*

48 Left ventricular hypertrophy in patients on chronic haemodialysis  
*Strokov A.G., Gavrilin V.A., Terehov V.A.*

52 Biochemical bone markers as predictors of bone losses following liver transplantation  
*Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Yermakova I.P., Yaroshenko E.B., Kornilov M.N., Shmerko N.P.*

62 Some theoretical aspects of complex clinical-psychological investigation of patients with autoimmune liver diseases in cirrhotic stage before liver transplantation  
*Gerasimova O.A., Mikhaylichenko T.G., Zherebtsov F.K., Raykchelson K.L., Mitelglik U.A.*

Дистальный спленоренальный венозный анастомоз в лечении сахарного диабета  
*Шраер Т.И., Розина Н.С., Сальмайер А.А.*

Изучение морфологических свойств соединительной ткани в зоне имплантации различных эндопротезов на миокард собак  
*Тимербаев А.В., Дмитриев И.В., Гасанов Э.К., Ильинский И.М., Шурыгин С.Н., Шумаков Д.В.*

**ДОНОРСТВО ОРГАНОВ**

О некоторых аспектах организации органного донорства  
*Минина М.Г.*

Итоги межлабораторной программы контроля качества тканевого типирования  
*Абрамов В.Ю., Гулидова О.В., Лебедева Л.Л., Попова Л.К., Мацуленко Е.Н., Калужина Н.Н.*

**ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ**

Исследование взаимодействия имплантируемого роторного насоса и левого желудочка сердца на имитаторе системы кровообращения  
*Коньшева Е.Г., Иткин Г.П., Дозоров К.Н., Кудинов В.Л., Шумаков Д.В.*

Показатель относительного объема крови как средство профилактики артериальной гипотензии в ходе гемодиализа  
*Терехов В.А., Строчков А.Г.*

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

Морфология ишемического повреждения аллотрансплантированной печени  
*Шкалова Л.В., Ильинский И.М., Цирульникова О.М.*

I. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат  
*Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А.*

II. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов  
*Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А.*

69 Distal splenorenal venous anastomosis in treatment of diabetes mellitus  
*Shraer T.I., Rozina N.S., Salmayer A.A.*

73 Tests of different types of implants for cardiac support device. Morphological research data.  
*Timerbaev A.V., Dmitriev I.V., Gasanov E.K., Iljinsky I.M., Shyrigin S.N., Shumakov D.V.*

**ORGAN DONATION**

81 To some organizational aspects of organ donation  
*Minina M.G.*

89 Results of collaborative study for tissue typing quality control  
*Abramov V.Y., Gulidova O.V., Lebedeva L.L., Popova L.K., Matsulenko E.N., Kaluzhina N.N.*

**ARTIFICIAL ORGANS**

94 The investigation of the interaction of the implantable rotary blood pump and the left ventricle on the mock circulation system  
*Konysheva E.G., Itkin G.P., Dozorov K.N., Kudinov V.L., Shumakov D.V.*

101 Relative Blood Volume: The means of intradialysis hypotension prevention  
*Terehov V.A., Strokov A.G.*

**LITERATURE REVIEWS**

106 Morphology of ischemic injury of liver allograft  
*Shkalova L.V., Iljinsky I.M., Tsiurulnikova O.M.*

112 I. Role of the innate and adaptive immunity for a development of destructive immune response of organism on allograft  
*Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krashennnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A.*

121 II. The system of autotolerance and its functioning in allogenic organ transplantation  
*Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krashennnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A.*

## *Глубокоуважаемые коллеги!*

Выход в свет этого номера нашего журнала приурочен к началу очередного, V съезда трансплантологов. Безусловно, всероссийский съезд – значимое событие в профессиональной жизни, позволяющее оценить успехи и в научной, и в клинической трансплантологии, подвести некоторые итоги. Два года, прошедших со времени предыдущего, IV съезда трансплантологов, который состоялся в ноябре 2008 г., сопровождались активным развитием клинической трансплантации не только в Москве и Санкт-Петербурге, но и в других регионах России.

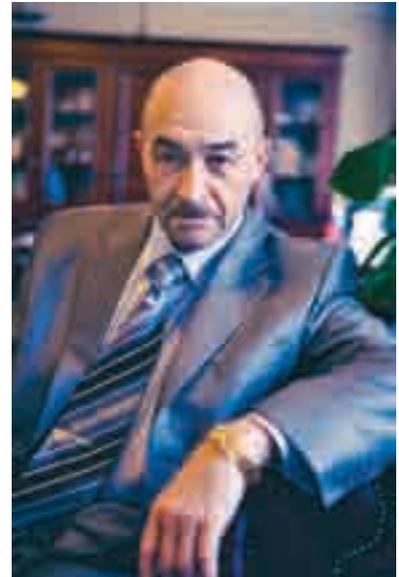
Материалы V съезда трансплантологов опубликованы в специальном приложении к журналу «Вестник трансплантологии и искусственных органов» и содержат около 200 тезисов докладов из 14 регионов России и стран ближнего зарубежья.

Участники съезда смогут первыми получить книгу «Инфекции в трансплантологии».

На съезде также будет представлен первый выпуск предпринятого нами издания «Трансплантология-2009: итоги и перспективы». Книга представляет собой сборник материалов и документов, отражающих состояние клинической трансплантологии в России, а также результаты научных исследований в области трансплантологии и искусственных органов по итогам 2009 года.

Структура книги включает следующие основные разделы: клиническая трансплантология – с анализом состояния органной трансплантации в России по данным первого национального трансплантационного регистра; результаты научных исследований в области трансплантологии и искусственных органов – в виде материалов официальных отчетов по завершённым научно-исследовательским работам; данные о функционирующих диссертационных советах, в которых возможна защита диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по специальности 14.01.24 «трансплантология и искусственные органы», а также авторефераты диссертаций, защищенных в 2009 г. Отдельные разделы содержат библиографию работ отечественных ученых – авторов работ, опубликованных в 2009 г. за рубежом – и календарь всероссийских научно-практических мероприятий. Представляется, что такая интегральная форма подачи научных результатов позволит читателю получить информацию, которую не всегда удобно найти, пользуясь различными, даже современными высокотехнологичными источниками.

Развитие клинической трансплантологии, разработка проблем искусственных органов связаны с увеличением востребованности информации более широким кругом специалистов, работающих в этой области или сталкивающихся с проблемами трансплантологии в своей профессиональной деятельности. Мы придаем большое значение формированию и расширению доступного для наших специалистов информационного поля, как можно более полно отражающего различные аспекты этой области современной медицины в России, позитивную динамику ее развития, и будем продолжать работу в этом направлении.



*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. Гомья*

## ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2009 ГОДУ. II СООБЩЕНИЕ РЕГИСТРА РОССИЙСКОГО ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

*Готье С.В.<sup>1,2</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1,2</sup>, Ибрагимова О.С.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

В статье приводятся данные второго отчета регистра Российского трансплантологического общества, учитывающего донорскую и трансплантационную активность в Российской Федерации в 2009 г. Анализ приведенных данных еще раз доказывает, что единственным путем развития трансплантации органов в масштабах страны является создание региональных донорских инфраструктур, деятельность которых должна быть направлена на максимальное расширение донорского пула (увеличение количества донорских баз) и интенсивное его использование (расширение практики констатации смерти мозга и выполнение мультиорганных эксплантаций).

*Ключевые слова:* донорство органов, трансплантация почки, печени, сердца, поджелудочной железы.

## ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN RUSSIAN FEDERATION IN 2009. 2<sup>ND</sup> REPORT OF NATIONAL REGISTRY

*Gautier S.V.<sup>1,2</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1,2</sup>, Ibragimova O.S.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> All Russian Public Organization «Russian Transplant Society»

The article gives the second report of the Registry of Russian transplant society, taking into account donor and transplant activity in the Russian Federation in 2009. Data analysis proves once again that the only way of organ transplantation development over the country is the creation of regional donor infrastructures whose activities should be aimed at maximizing the donor pool (increasing the number of donor hospitals) and its intensive use (expansion of brain death verification and performance of multiorgan procurement).

*Key words:* organ donation, transplantation of the kidney, liver, heart, pancreas.

### ВВЕДЕНИЕ

Необходимость создания отечественного регистра, учитывающего выполняемые в стране трансплантации различных органов, назрела давно. Это связано с достигнутыми успехами с одной стороны, но, с другой стороны и прежде всего – с острой проблемой недостаточного обеспечения населения РФ трансплантационными операциями. II Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» (19–20 мая 2009 года) констатировала, что трансплантология как вид оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению РФ остается на одном из последних мест по темпу развития; что объем трансплантологической помощи охватывает лишь незначительную часть жителей нашей страны, нуждающихся в трансплантации различных органов, уступая в несколько раз США и странам Евро-

печевая проблема трансплантологии» (19–20 мая 2009 года) констатировала, что трансплантология как вид оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению РФ остается на одном из последних мест по темпу развития; что объем трансплантологической помощи охватывает лишь незначительную часть жителей нашей страны, нуждающихся в трансплантации различных органов, уступая в несколько раз США и странам Евро-

*Статья поступила в редакцию 07.05.10 г.*

*Контакты:* Мойсюк Я.Г., д. м. н., профессор, зав. отделом клинической трансплантологии.

*Тел. 8-963-644-96-31, e-mail: moysyuktrans@list.ru*

пы по числу выполненных операций из расчета на 1 млн населения [3, 4, 5].

На учредительной конференции Российского трансплантологического общества (октябрь 2008 года) и IV Всероссийском съезде трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова (9–10 ноября 2008 года) была инициирована и поддержана идея

создания национального регистра органного донорства и трансплантаций.

Первый отчет регистра, охватывающий период с 2006-го по 2008 г., был опубликован в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов» [1]. В нем были отмечены положительные тенденции к увеличению абсолютного числа эф-

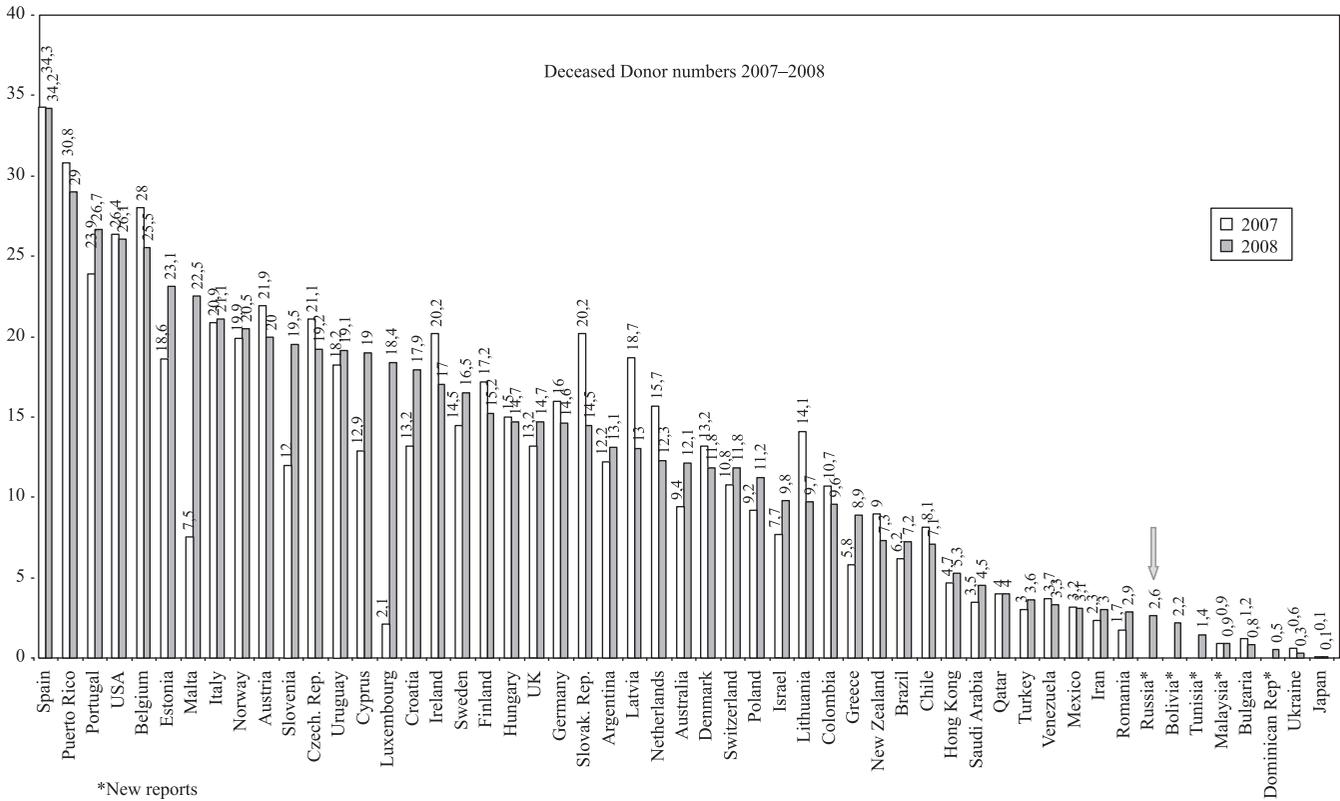


Рис. 1. Количество трупных доноров на 1 млн населения в 2007–2008 гг.

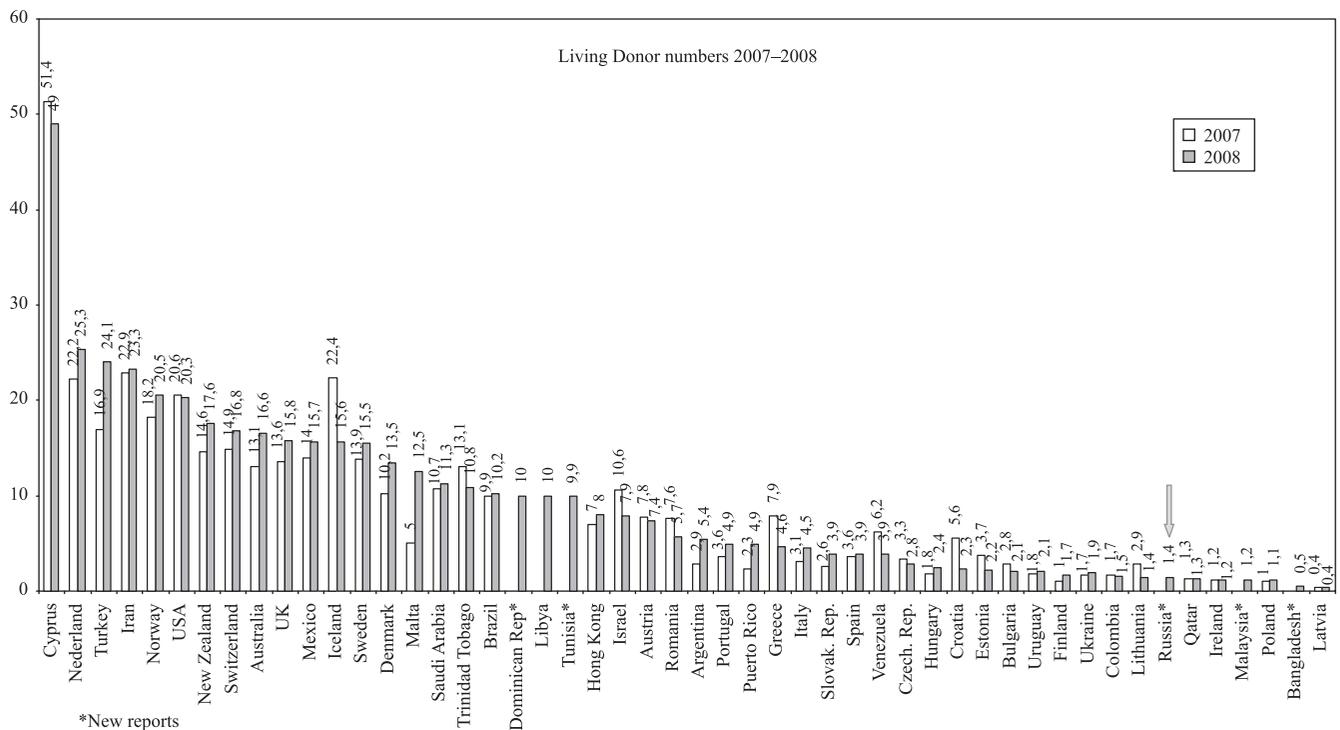


Рис. 2. Количество живых доноров на 1 млн населения в 2007–2008 гг.

фективных трупных доноров в большинстве регионов и в стране в целом, к возрастанию частоты постановки диагноза смерти мозга у доноров. При анализе деятельности отдельных центров трансплантации были определены существенные различия в показателях донорской активности, в целом был констатирован низкий уровень посмертного органного донорства в стране (2,6 донора на 1 млн населения). Тем не менее за анализируемый период

отмечено увеличение количества трансплантаций почки на 40,7%, трансплантаций печени – на 42,0%, трансплантаций сердца – на 134,4%. В 2008 году в стране было выполнено 942 трансплантации солидных органов, что на 40,8% больше соответствующего показателя в 2006 году.

Впервые данные национального регистра были сообщены в международный регистр International Registry of Organ Donation and Transplantation

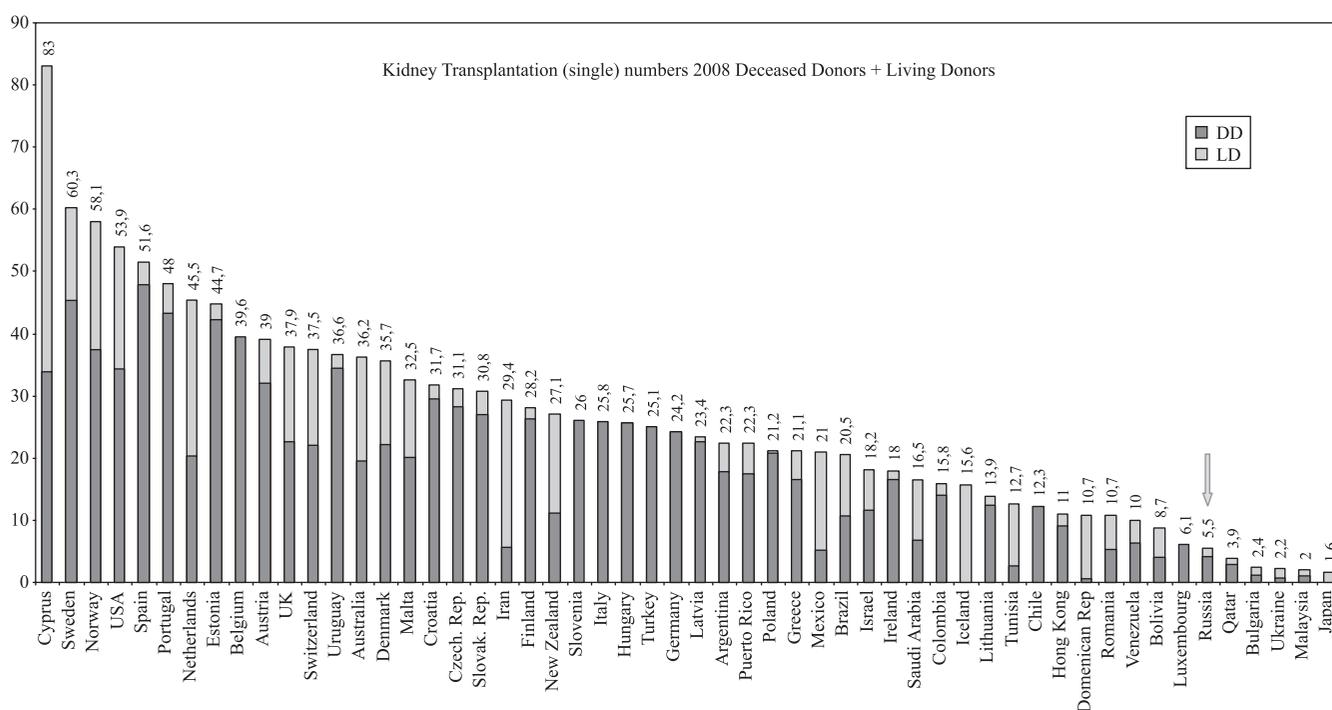


Рис. 3. Количество трансплантаций почки от трупных и живых доноров на 1 млн населения в 2008 г.

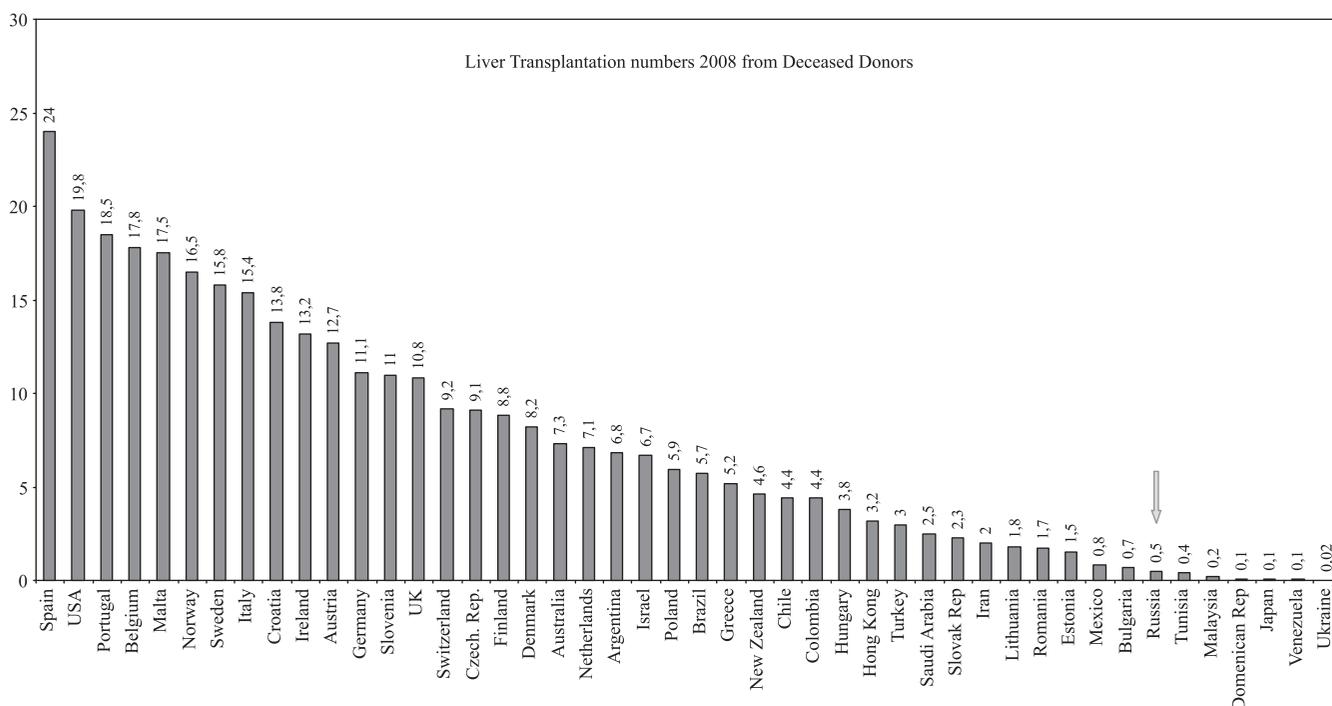


Рис. 4. Количество трансплантаций печени от трупных доноров на 1 млн населения в 2008 г.

(IRODat) и были опубликованы в журнале *Organs, tissues & cells* (The Journal of European Transplant Coordinators Organization), 2009, Vol. 12, № 2 [4] наряду с данными 56 стран. Приводим материалы из этой публикации, не сопровождая их комментариями (рис. 1–6).

Настоящее сообщение базируется на данных, предоставленных функционирующими центрами трансплантации органов на 31 декабря 2009 года.

Трансплантация органов выполняется в 19 городах РФ, в которых функционируют: 33 центра трансплантации почки, 5 центров трансплантации сердца, 8 центров трансплантации печени, 2 центра трансплантации поджелудочной железы (табл. 1).

Рабочая группа регистра выражает благодарность всем участникам, ответившим на вопросы анкет, на основе которых была сформирована база данных, положенная в основу настоящего сообщения.

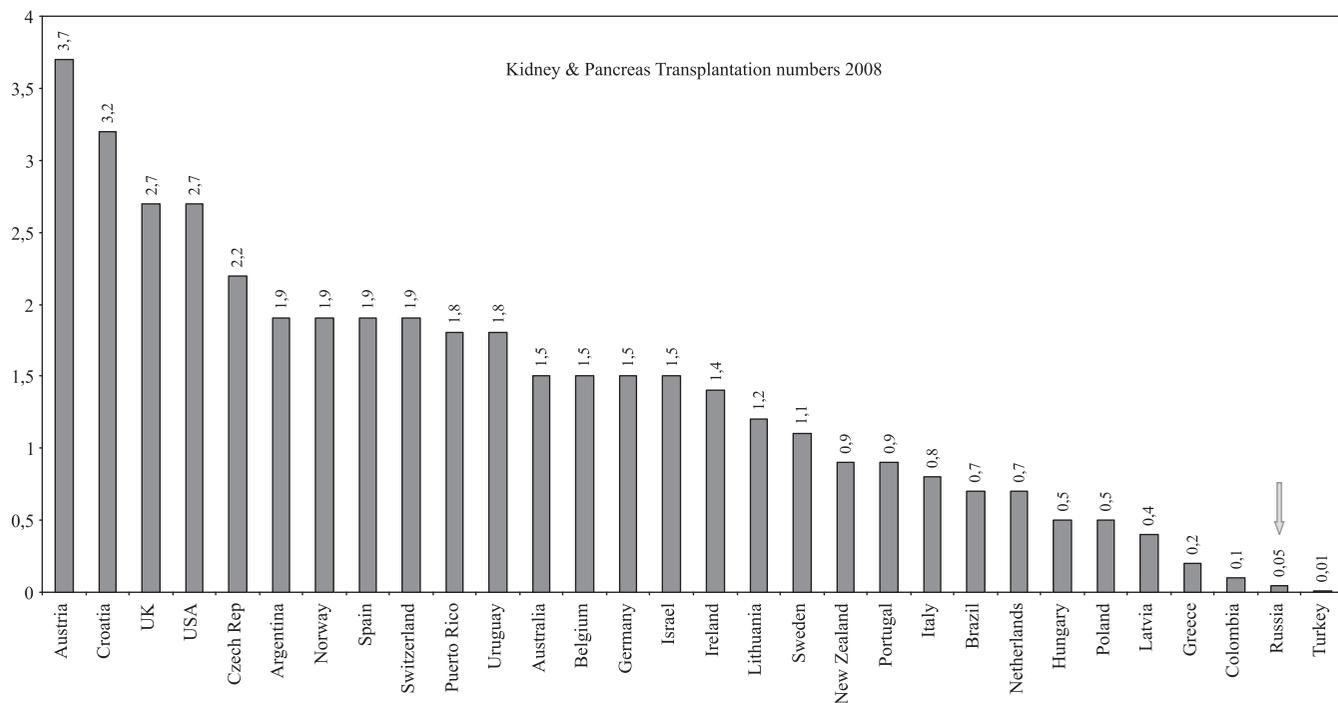


Рис. 5. Количество сочетанных трансплантаций почки и поджелудочной железы на 1 млн населения в 2008 г.

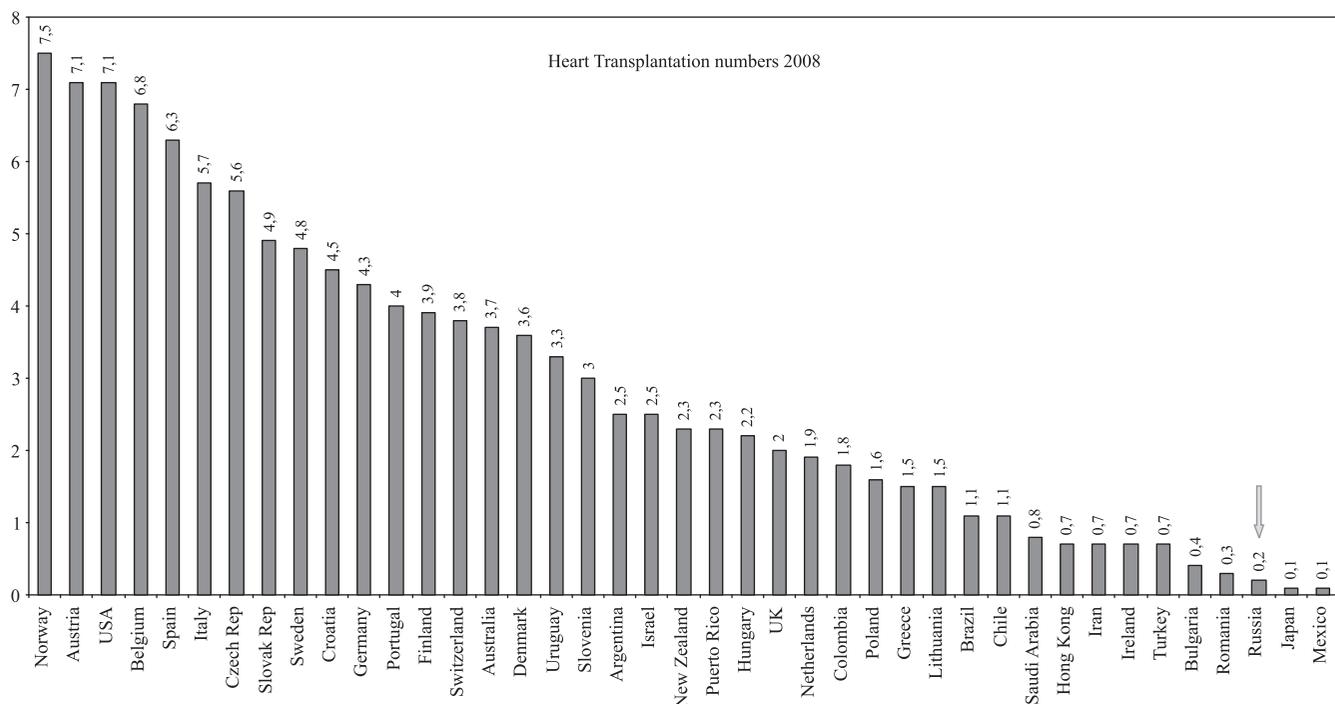


Рис. 6. Количество трансплантаций сердца на 1 млн населения в 2008 г.

Таблица 1

**Трансплантационная активность центров РФ в 2009 году**

№	Название центра	Сердце	Легкое	Печень трупная	Печень род- ственная	Кишка род- ственная	Кишка трупная	Почка/поджелу- дочная железа	Почка трупная	Почка род- ственная	Всего
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	ФГУ «Федеральный научный центр транспланто- логии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», Москва (ФНЦТИО)	28	–	18	57	2	1	–	67	39	211
2	Российский научный центр хирургии РАМН, Москва (РНЦХ)	–	1	3*	29	–	–	3/3	14	41	94
3	ФГУ «НИИ урологии», Москва	–	–	–	–	–	–	–	8	11	19
4	Российская детская клиническая больница, Москва (РДКБ)	–	–	–	–	–	–	–	31	–	31
5	Гематологический научный центр РАМН, Москва (ГНЦ)	–	–	–	–	–	–	–	12	–	12
6	Клиническая больница № 119 Федерального медико-биологического агентства, Москва (КБ № 119)	–	–	–	–	–	–	–	15	–	15
7	Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва (МОНИКИ)	–	–	–	–	–	–	–	48	–	48
8	ГУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского», Москва (НИИСП, Москва)	1	–	39*	–	–	–	5/5	70	–	120
9	Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва (НЦССХ)	9	–	–	–	–	–	–	–	–	9
10	ГУЗ «Городская клиническая больница № 7», Московский городской центр трансплантации почки, Москва (ГКБ № 7)	–	–	–	–	–	–	–	78	–	78
11	ГУЗ «Воронежская областная клиническая больни- ца № 1» (ОКБ, Воронеж)	–	–	–	–	–	–	–	4	–	4
12	Центр трансплантации печени и почки Белгород- ской областной клинической больницы Святителя Иоасафа (ОКБ, Белгород)	–	–	2	–	–	–	–	4	–	6
13	ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург (РНЦРХТ)	–	–	13	–	–	–	–	1	1	15
14	Санкт-Петербургский государственный медицин- ский университет им. академика И.П. Павлова (ГМУ, Санкт-Петербург)	–	–	–	–	–	–	–	11	5	16
15	ГУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (НИИСП, СПб)	–	–	–	–	–	–	–	42	–	42
16	Городской Центр трансплантации органов и тканей на базе СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31» (ГКБ № 31)	–	–	–	–	–	–	–	37	–	37
17	ГУЗ «Ленинградская областная клиническая боль- ница» (ЛОКБ)	–	–	–	–	–	–	–	11	1	12
18	ГУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татар- стан» (РКБ, Татарстан)	–	–	–	–	–	–	–	6	10	16
19	ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России» (ПОМЦ, Н. Новгород)	–	–	6	–	–	–	–	12	7	25

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
20	Самарский центр трансплантации органов и тканей, Клиника ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (ГМУ, Самара)	–	–	1	–	–	–	–	30	–	31
21	Клиническая больница № 3 ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава» (ГМУ, Саратов)	–	–	–	–	–	–	–	–	9	9
22	ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (УНЦ, Волжский)	–	–	–	–	–	–	–	29	10	39
23	ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ОКБ, Екатеринбург)	4	–	7	–	–	–	–	17	–	28
24	ГУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова Минздрава Республики Башкортостан» (РКБ, Башкортостан)	–	–	–	–	–	–	–	2	9	11
25	ГУЗ «РДКБ» Республики Башкортостан (РДКБ, Башкортостан)	–	–	–	–	–	–	–	–	2	2
26	Муниципальное медицинское учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург (ГКБ № 1, Оренбург)	–	–	–	–	–	–	–	–	3	3
27	ОГУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ОКБ, Новосибирск)	–	–	–	–	–	–	–	37	–	37
28	ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития (НИИПК)	4	–	–	–	–	–	–	8	–	13
29	ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (ОКБ, Кемерово)	–	–	–	–	–	–	–	28	–	28
30	Омский областной центр трансплантации органов МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова» (ГКБ № 1, Омск)	–	–	–	–	–	–	–	32	–	32
31	ГУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница» (ОКБ, Иркутск)	–	–	–	–	–	–	–	8	2	10
32	Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины Минздрава Республики Саха (Якутия) (НЦМ, Якутия)	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1
33	ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» департамента здравоохранения Краснодарского края (ККБ № 1, Краснодар)	–	–	–	–	–	–	–	4	1	5
34	Челябинская областная клиническая больница (ОКБ, Челябинск)	–	–	–	–	–	–	–	–	4	4
	ИТОГО	46	1	89	86	2	1	8/8	666	156	1063

Примечание. \* – в том числе 2 сплит-трансплантации.

## ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО

К моменту сообщения в России по-прежнему отсутствует единая национальная система организации посмертного органного донорства, не определен порядок функционирования учреждений здравоохранения, в которых осуществляются работы по заготовке донорских органов. Задача обеспечения деятельности центров трансплантации решается ими самостоятельно, и только в Москве, Санкт-Петербурге и Новосибирске – независимыми цен-

трами координации органного донорства. В табл. 2 представлены данные об активности этих центров.

После значительной интенсификации работы в области посмертного органного донорства в период 2006–2008 гг. 2009 год характеризовался стабилизацией как по большинству регионов, так и стране в целом. Количество эффективных доноров увеличилось лишь на 5%. В 2009 году впервые произведены эксплантации органов у трупных доноров в Нижнем Новгороде и Краснодаре. В других ре-

Таблица 2

**Посмертное донорство органов в регионах РФ в 2006–2009 гг.**

Динамика числа трупных доноров по регионам				
Регион	2006	2007	2008	2009
Москва	87	126 (+45%)	135 (+7%)	136
Санкт-Петербург	30	45 (+50%)	47	47
Московская область	24	45 (+88%)	59 (+31%)	52
Воронеж	6	2	8	2
Белгород	0	2	3	2
Ленинградская область	12	8	11	11
Республика Татарстан	0	3	1	3
Самара	4	17 (+325%)	24 (+41%)	18
Волгоград	5	0	11	15 (+36%)
Екатеринбург	14	13	12	13
Новосибирск	17	11	18	29 (+61%)
Кемерово	16	13	18	18
Омск	10	15	13	19 (+46%)
Иркутск	0	0	4	6 (+50%)
Нижний Новгород	0	0	0	7
Краснодар	0	0	0	3
Всего	225	300 (+33%)	364 (+21%)	381 (+5%)

гионах показатели донорской активности остались практически на уровне 2008 года, за исключением Новосибирска, Волгограда, Омска, где количество эффективных доноров возросло на 61, 36, 46% соответственно. Показатель количества трупных доноров на 1 млн населения широко варьирует по регионам – от 1 до 13 (в г. Москве), составляя в среднем по стране 2,7.

К сожалению, средняя частота констатации смерти мозга осталась на прежнем уровне при колебаниях от 5 до 100%. В 9 регионах используются доноры исключительно с констатированной смертью мозга (табл. 3).

Анализ эффективности донорских служб в плане выполнения мультиорганных изъятий для получения экстраренальных трансплантатов от доноров с констатированной смертью мозга выявил возрастание доли мультиорганных изъятий до 30% (рис. 2, 3).

Наиболее эффективно программа мультиорганного донорства осуществляется Московским координационным центром органного донорства (МКЦОД) (рис. 8).

2009 год характеризовался существенным развитием прижизненного донорства, преимуществен-

Таблица 3

**Структура донорской популяции по регионам РФ в 2009 г.**

№	Регион	Эффективные доноры	Доноры со смертью мозга	В том числе мультиорганные
1	Москва (МКЦОД)	136	70 (51%)	61 (87,1%)
2	Моск. область (ФНЦТИО)	14	10 (71%)	8 (80%)
3	Моск. область (МОНИКИ)	20	0 (0)	0 (0)
4	Моск. область (РДКБ)	18	1 (5,6%)	1 (100%)
5	Санкт-Петербург (НИИСП)	47	25 (53%)	21 (84%)
6	Лен. область (ЛОКБ)	11	11 (100%)	0 (0)
7	ОКБ, Воронеж	2	2 (100%)	0 (0)
8	ОКБ, Белгород	2	2 (100%)	2 (100%)
9	РКБ, Татарстан	3	3 (100%)	0 (0)
10	ПОМЦ, Н. Новгород	7	7 (100%)	7 (100%)
11	ГМУ, Самара	18	18 (100%)	1 (5,6%)
12	УНЦ, Волжский	15	13 (86,7%)	0 (0)
13	ОКБ, Екатеринбург	13	13 (100%)	8 (61,5%)
14	ОКБ, Новосибирск	29	7 (24,1%)	5 (71,4%)
15	ОКБ, Кемерово	18	4 (22,2%)	0 (0)
16	ГКБ № 1, Омск	19	0 (0)	0 (0)
17	ОКБ, Иркутск	6	6 (100%)	0 (0)
18	ККБ № 1, Краснодар	3	3 (100%)	0 (0)
	Итого:	381	195 (51,2%)	114 (58,5%)

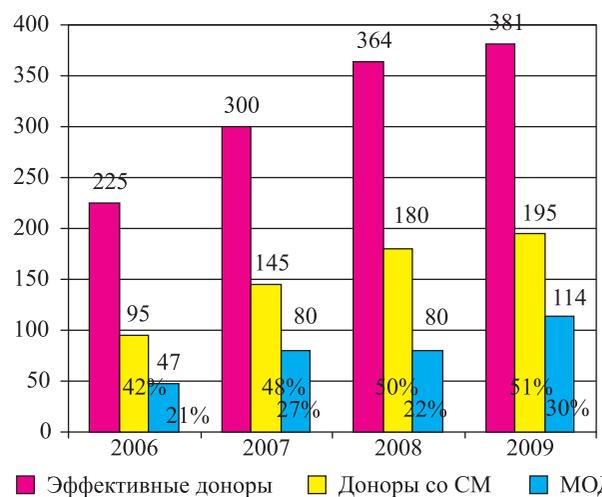


Рис. 7. Структура донорской популяции в динамике 2006–2009 гг.

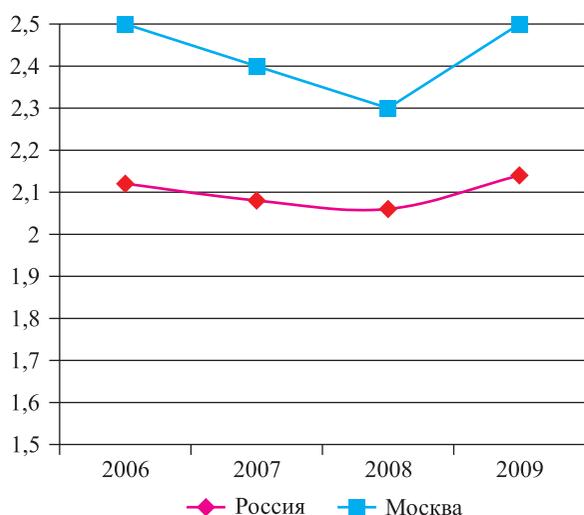


Рис. 8. Количество органов, использованных для трансплантации от одного трупного донора

но за счет увеличения количества трансплантаций фрагментов печени от живых родственных доноров, которые осуществляются только в 2 центрах (рис. 9).

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Опубликованный в 2009 году аналитический отчет «Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг.» [2] свидетельствует о постоянном росте количества больных, получающих различные виды заместительной почечной терапии.

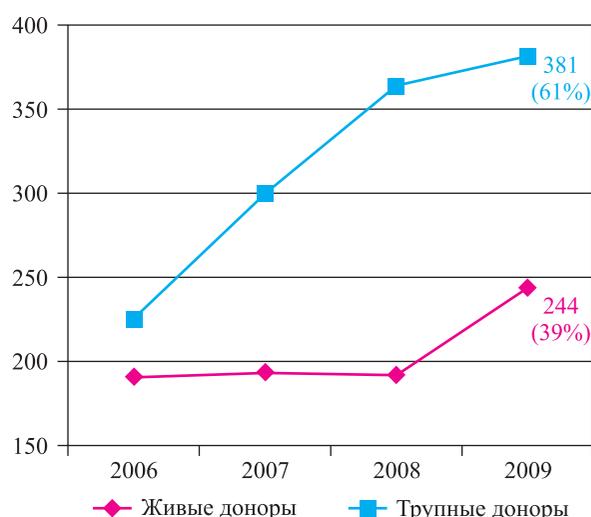


Рис. 9. Прижизненное и посмертное донорство органов в РФ в 2009 году

Актуализированные данные по трансплантации почки на 31 декабря 2009 года приведены на рис. 10.

Обращает внимание снижение прироста количества трансплантаций трупной почки в 2009 году при остающейся невысокой доле родственных трансплантаций, которая составляет 18,8%.

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ, СЕРДЦА, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В отличие от трансплантации почки 2009 год ознаменовался «оживлением» трансплантаций экстраренальных органов (рис. 11–14).

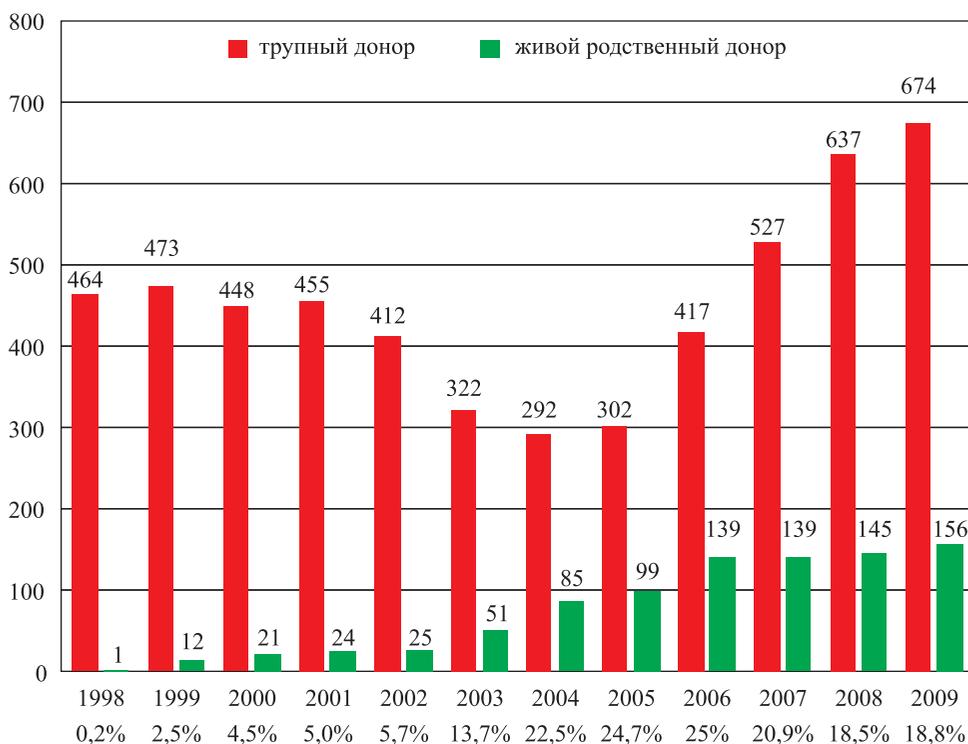


Рис. 10. Трансплантация почки в РФ в период 1998–2009 гг.

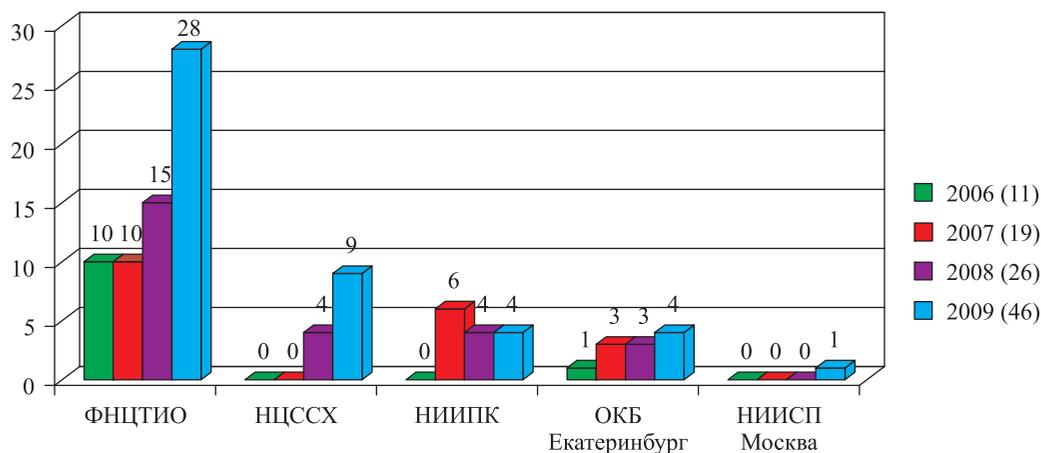


Рис. 11. Трансплантация сердца в 2006–2009 гг.

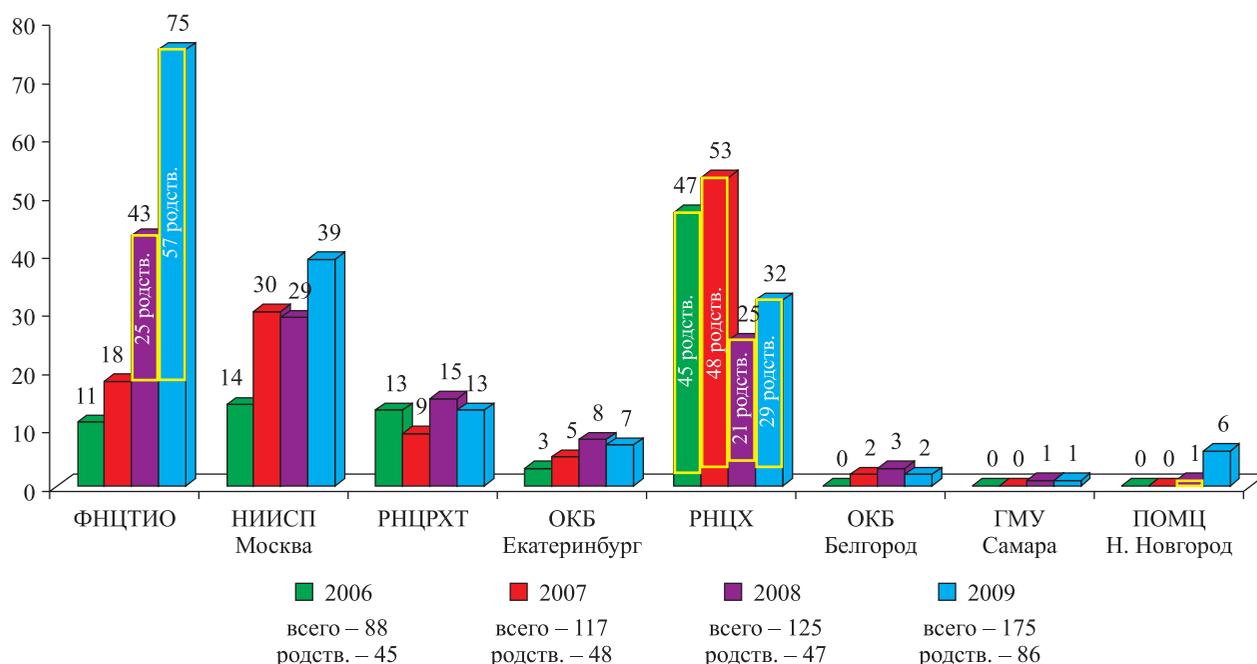


Рис. 12. Динамика числа трансплантаций печени в 2006–2009 гг.

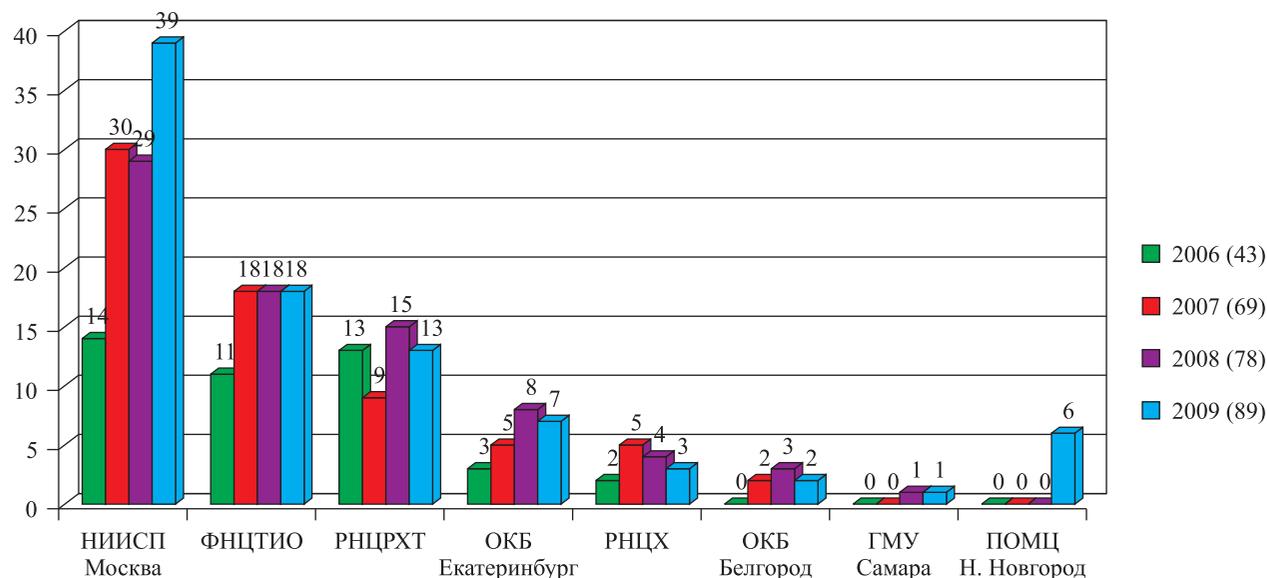


Рис. 13. Трансплантация трупной печени в 2006–2009 гг.

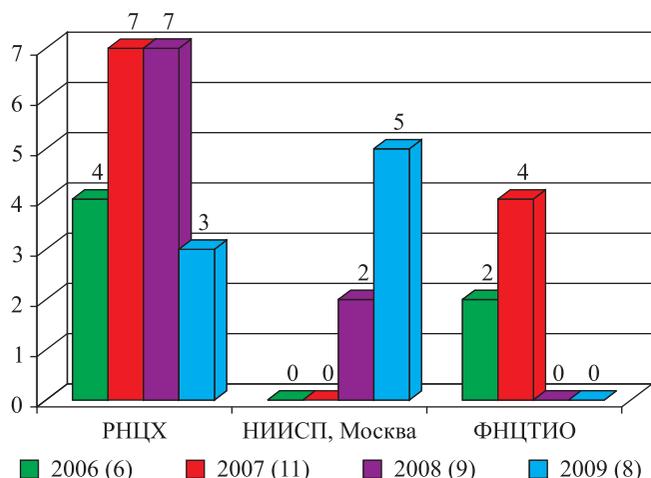


Рис. 14. Трансплантация поджелудочной железы в 2006–2009 гг.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В табл. 4 подведены некоторые итоги оказания трансплантологической помощи населению РФ в 2009 году. Впервые количество трансплантаций солидных органов превысило 1000.

Данные табл. 5 показывают определенный прогресс, достигнутый по отношению к 2006 г.

Таким образом, итоги 2009 г. свидетельствуют о снижении темпов роста донорской и трансплантационной активности по стране в целом. К положительным результатам следует отнести начало функционирования новых центров трансплантации почки (Краснодар, Челябинск, Новосибирск), сердца (НИИСП, Москва), печени (ПОМЦ, Н. Новгород).

Анализ приведенных данных еще раз доказывает, что единственным путем развития трансплантации органов в масштабах страны является создание региональных донорских инфраструктур, деятельность которых должна быть направлена на максимальное расширение донорского пула (увеличение количества донорских баз) и интенсивное его использование (расширение практики констатации смерти мозга и выполнение мультиорганной эксплантации).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение I. (по данным регистра Российского трансплантологического общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 3. С. 8–17.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недоста-

Таблица 4

### Показатели трансплантации органов в РФ в 2009 году

Трупные доноры	381 (2,7/млн)
Трансплантация трупной почки	674 (4,7/млн)
Трансплантация почки от ЖРД	156 (1,1/млн)
Всего трансплантаций почки	830 (5,8/млн)
Трансплантация сердца	46 (0,3/млн)
Трансплантация легких	1 (0,01/млн)
Трансплантация трупной печени	89 (0,6/млн)
Трансплантация фрагмента печени от ЖРД	86 (0,6/млн)
Трансплантация поджелудочной железы	8 (0,06/млн)
Трансплантация тонкой кишки	3 (0,02/млн)
Всего пересажено органов	1063 (7,5/млн)

Таблица 5

### Увеличение трансплантационной активности в РФ

Орган	2006	2007	2008	2009
Тр. почки (/млн)	556 (3,9)	666 (4,7)	782 (5,5)	830 (5,8) (+50%)
Тр. почки, ЖРД (%)	25,0	20,9	18,5	18,8
Тр. печени	88	117	125	175 (+99%)
Тр. печени, ЖРД (%)	51,1	41,0	37,6	49,1
Тр. сердца	11	19	26	46 (+318%)
Тр. легких	1	-	-	1
Тр. подж. железы	6	11	9	8
Всего	669	820	942	1063 (+59%)

точностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг.: Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 3. С. 144–233.

3. *International figures on organ donation and transplantation – 2008* // Newsletter Transplant. 2009. Vol. 14. № 1. P. 57.
4. *Manyalich M., Nanni Costa A., Paez G. IRODat 2008 International donation and transplantation activity* // Organs, tissues & cells (The Journal of European Transplant Coordinators Organization). 2009. Vol. 12. № 2. P. 85–89.
5. *Tuttle-Newhall J.E., Krishnan S.M., Levy M.F., McBride V., Orłowski J.P., Sung R.S. Organ Donation and Utilization in the United States: 1998–2007* // Am. J. of Transplantation. 2009. Vol. 9. Issue 4. Part 2. P. 879–894.

## МОРФОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПУНКЦИОННЫХ БИОПТАТОВ

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

<sup>1</sup> ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», Нижний Новгород

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

<sup>3</sup> ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Цель исследования – разработка диагностических критериев ишемических повреждений печени по пункционным биопсиям аллотрансплантированной печени с использованием световой микроскопии. Исследовано 45 нулевых биоптатов печени кадаверных доноров со смертью мозга и 16 пункционных биоптатов аллотрансплантированной печени 12 реципиентов в сроки от 1 часа до 1 месяца после операции. Градация на три степени ИП аллотрансплантированной печени осуществляется на основании клинико-морфологических критериев. Ишемическое повреждение аллотрансплантированной печени является острым альтеративно-воспалительным процессом: дистрофия и некроз гепатоцитов с последующим воспалением (экссудация с отеком, кровоизлияния, нейтрофильная инфильтрация). При благоприятном течении ишемическое повреждение трансплантированной печени является обратимым процессом.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, ишемические повреждения, морфология.

## MORPHOLOGY OF ISCHEMIC INJURY OF LIVER ALLOGRAFT ACCORDING TO BIOPSIES RESEARCH

Shkalova L.V.<sup>1</sup>, Minina M.G.<sup>2</sup>, Mogeiko N.P.<sup>3</sup>, Iljinsky I.M.<sup>3</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>3</sup>,  
Tsirulnikova O.M.<sup>3</sup>, Gautier S.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Institution Volga Regional Medical Center of Federal Bio-Medical Agency,  
Nizhny Novgorod

<sup>2</sup> Moscow coordinating centre of organ donation

<sup>3</sup> Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,  
Moscow

The aim of our work is to develop diagnostic criteria of liver ischemic injury according to needle biopsies of liver allograft using light microscopy. We studied 45 zero liver biopsies from cadaver donors with diagnosed brain death and 16 needle biopsies of liver allograft from 12 recipients 1 hour up to 1 month after operation. Grading to three stages of ischemic injury in liver allograft is based on clinical and morphological criteria. Ischemic injury of liver allograft is an acute alterative-inflammatory process i.e. there are hepatocyte degeneration and necrosis with following inflammation (exudation with edema, hemorrhage, neutrophil infiltration). In case of favorable outcome ischemic injury of liver allograft is a reversible process.

*Key words:* liver allograft, ischemic injury, morphology.

Успех трансплантации печени во многом зависит от использования для пересадки функционально полноценного донорского органа. В настоящее время многочисленные публикации посвящены:

разработке алгоритма отбора потенциальных доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, получению органов от доноров с расширенными критериями

Статья поступила в редакцию 02.04.10 г.

**Контакты:** Ильинский Игорь Михайлович, профессор, зав. отделением клинической патологии.

Тел. 8-926-811-84-55, e-mail: [iljinsky@mail.ru](mailto:iljinsky@mail.ru)

(или субоптимальных доноров, или маргинальных доноров), совершенствованию техники забора органа, возможностям сокращения сроков консервации донорской печени [2–5, 7–9, 10–20].

Гистологическое исследование пункционных биопсий аллотрансплантированной печени в первые часы и дни после ортотопической трансплантации имеет большое диагностическое значение, так как позволяет оценить последствия серии повреждающих воздействий на трансплантат в процессе перехода из организма донора в организм реципиента и возможное временное несоответствие физиологическим потребностям реципиента [1].

К повреждающим неиммунологическим воздействиям на трансплантат относятся: принимаемые донором и реципиентом лекарственные препараты, гипотензия и гипоксия у донора в состоянии смерти мозга, условия холодовой ишемии при консервации и тепловой ишемии при имплантации, нарушения гемодинамики при реперфузии портальной и артериальной кровью, особенности техники хирургического вмешательства у реципиента при выполнении сосудистых анастомозов, методики реперфузии трансплантата [6, 12, 21].

Несмотря на то что на сегодняшний день накоплен значительный мировой опыт ортотопической трансплантации печени (ОТП), в литературе наиболее полно освещены вопросы морфологии острого и хронического отторжения, в то время как критерии ишемических повреждений (ИП) однозначно не согласованы. Такая ситуация затрудняет работу практического морфолога, внося большую долю субъективизма при постановке диагноза. Таким образом, возникла необходимость градации ИП, которые были бы научно конкретными, простыми для воспроизведения и клинически полезными. Создание единых критериев ИП позволило бы стандартизировать имеющиеся в литературе данные, лучше понять патофизиологические механизмы, оптимизировать результаты лечения и оценить прогноз выживания трансплантата. Поэтому **целью настоящего исследования** была разработка диагностических критериев ишемических повреждений печени по пункционным биопсиям аллотрансплантированной печени с использованием световой микроскопии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено гистологическое исследование 16 пункционных биоптатов аллотрансплантированной печени больных, оперированных в ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» в период с 2004-го по 2009 год. Пункционные биопсии получены от 12 реципиентов в сроки от 1 часа до 1 месяца после операции. Среди реципиентов было 5 мужчин и

7 женщин в возрасте от 27 до 62 лет (средний возраст составил  $43,94 \pm 2,5$  года). У 9 реципиентов биопсия бралась 1 раз, у 2 – 2 раза, у 1 – 3 раза. Среди исследованных биопсий однокровные составили 56,25% (9); биопсии, взятые до 7 суток после трансплантации – 31,25% (5); биопсии, взятые от 8 суток до 1 месяца – 12,5% (2). Все биопсии, за исключением двух последних, были выполнены по протоколу. Нозологические формы заболеваний, по поводу которых производилась ортотопическая трансплантация печени, следующие: первичный билиарный цирроз – 4 (25%), цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С – 5 (31,25%), цирроз печени смешанной этиологии (HCV + токсический) – 1 (6,25%), цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов В, С, Д – 1 (6,25%), цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита – 3 (18,75%), криптогенный цирроз печени – 1 (6,25%), синдром Бадда–Киари – 1 (6,25%).

Материал обрабатывали по стандартным методикам, включая окраску срезов гематоксилином и эозином, окраску срезов по Массону с анилиновым синим, PAS-реакцию, с последующим исследованием на микроскопе Leica DM 5000.

Функцию печени оценивали по данным клинической лаборатории ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», где определение ферментов осуществлялось с использованием биохимического анализатора HITACHI 912 (Япония) и набора реактивов фирмы Roche (Германия), методами: IFCC (ACT, АЛТ), Jendrassik Grof (общий билирубин), Enzymatic (холестерин), DGKC (щелочная фосфатаза).

Результаты, представленные в работе, были сопоставлены друг с другом и обрабатывались с использованием методов вариационной статистики, включающих критерий Стьюдента, при помощи лицензионной программы «STATISTICA/W» (лиц. серии № 105, владелец НижГМА), программного обеспечения StatEx-2004.2, электронных таблиц Excel с достоверной вероятностью ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По гистологическому диагнозу биопсии распределены следующим образом: ишемическое повреждение (ИП) трансплантата легкой степени встретилось в 3 наблюдениях (18,75%), умеренной степени – в 4 (25%), тяжелой степени – в 9 (56,25%).

Биоптаты с ИП легкой степени были получены через 1 час и на 7-е сутки после операции. В ходе ортотопической трансплантации печени у этой группы реципиентов срок консервации составил от 5 часов 30 минут до 7 часов 50 минут (в среднем  $416,67 \pm 43,72$  минуты), тепловой ишемии – от 36 до 57 минут (в среднем  $45 \pm 6,24$  минуты), беспече-

ченочного периода – от 40 до 70 минут (в среднем  $53,33 \pm 8,82$  минуты). Послеоперационный период протекал гладко, нормализация цитолитических ферментов произошла к 10–14-м суткам после ортотопической трансплантации печени.

Морфологические изменения характеризовались сохранением балочного строения ткани печени, слабо и умеренно выраженной диффузной белковой дистрофией гепатоцитов, очаговым макровезикулярным стеатозом, преимущественно в 1-й зоне ацинусов, расширением пространств Диссе с полнокровием отдельных синусоидов и скоплением в них групп нейтрофильных лейкоцитов, умеренно выраженной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами портальных трактов и паренхимы печени (рис. 1, 2).

Биоптаты с ИП умеренной степени были получены через 1 час и на 11-е сутки после операции. В ходе ортотопической трансплантации печени у этой группы реципиентов срок консервации со-

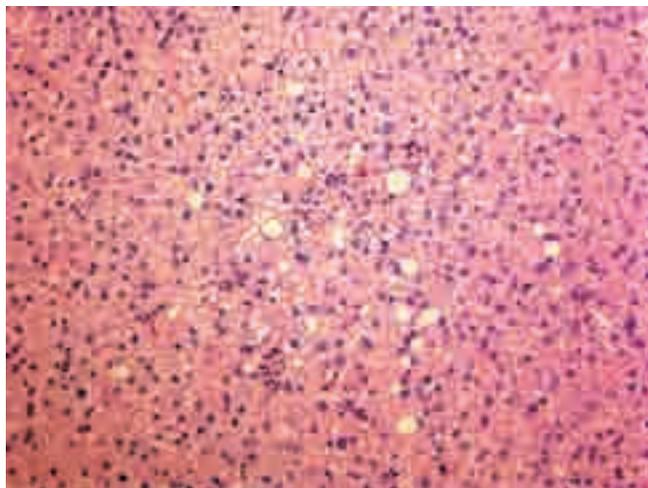


Рис. 1. Биопсия аллотрансплантата печени через 1 час после операции. Ишемическое повреждение легкой степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

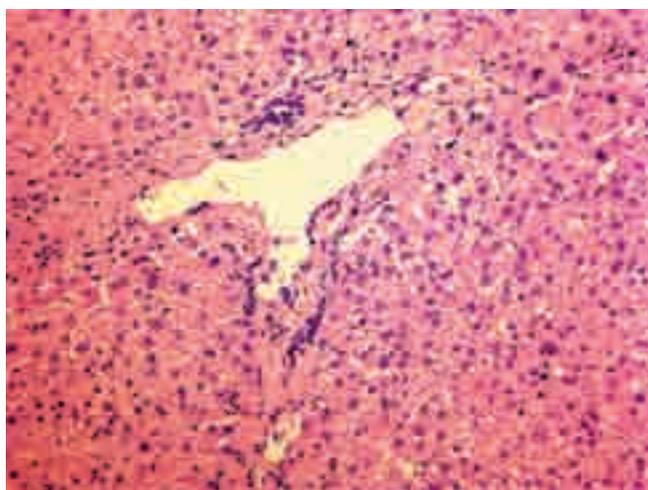


Рис. 2. Биопсия аллотрансплантата печени через 7 суток после операции. Ишемическое повреждение легкой степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

ставлял от 6 часов 28 минут до 14 часов 30 минут (в среднем  $504,5 \pm 121,92$  минуты), тепловой ишемии – от 40 до 48 минут (в среднем  $42,5 \pm 1,89$  минуты), беспеченочного периода – от 55 до 60 минут (в среднем  $57,75 \pm 1,03$  минуты). В послеоперационном периоде с первых суток во всех наблюдениях отмечалась дисфункция трансплантата, что потребовало у 3 реципиентов проведения нескольких сеансов МАРС-терапии, у 1 реципиента – нескольких сеансов ГДФ с целью купирования почечной недостаточности и у 1 реципиента – проведения ретрансплантации печени. Нормализация цитолитических ферментов у 3 реципиентов этой группы произошла к 15–20-м суткам после ортотопической трансплантации печени. Одной больной потребовалось проведение ретрансплантации печени на 20-е сутки, но, несмотря на это, она погибла от сепсиса на 20-е сутки после ретрансплантации.

Морфологические изменения характеризовались: дисконкомплексацией печеночных балок, выраженной диффузной белковой дистрофией гепатоцитов вплоть до очаговой гидропической, отеком паренхимы печени, микроочаговыми кровоизлияниями в паренхиме печени, очаговым макровезикулярным стеатозом во всех зонах ацинусов, расширением пространств Диссе с полнокровием синусоидов и скоплением в них групп нейтрофильных лейкоцитов, умеренно выраженной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами портальных трактов и диффузной нейтрофильной инфильтрацией паренхимы (рис. 3, 4, 5).

Биоптаты с ИП тяжелой степени были получены через 1 час и на 2, 3, 7, 18-е сутки после операции. В ходе ортотопической трансплантации печени у этой группы реципиентов срок консервации составил от 5 часов 30 минут до 7 часов 55 минут (в среднем  $439,44 \pm 18,3$  минуты), тепловой ишемии – от 40 до 55 минут (в среднем  $50 \pm 2,04$  мину-

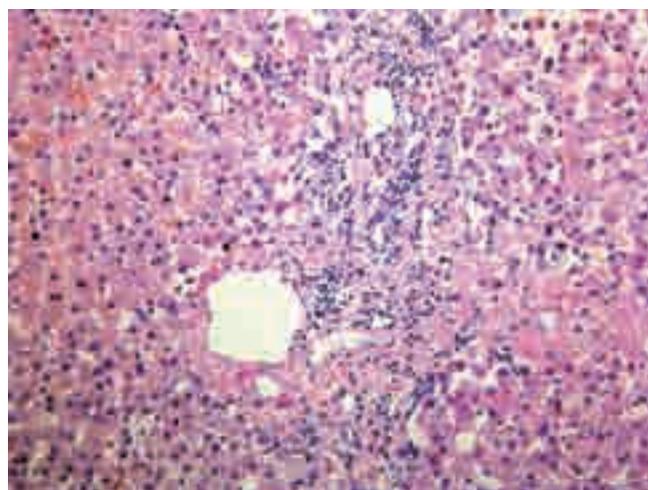


Рис. 3. Биопсия аллотрансплантата печени через 1 час после операции. Ишемическое повреждение умеренной степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

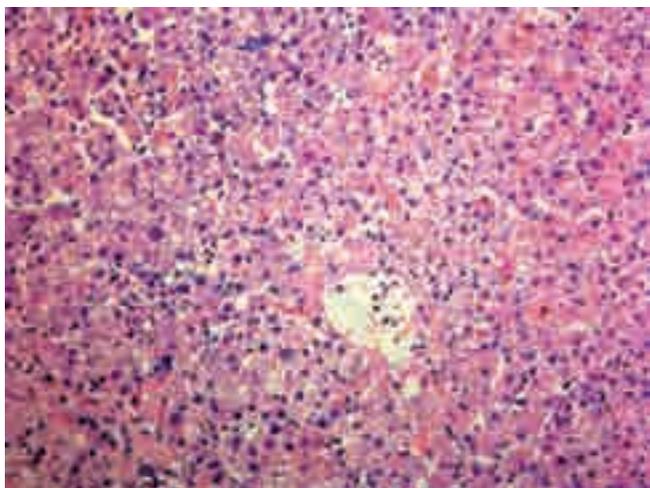


Рис. 4. Биопсия аллотрансплантата печени через 1 час после операции. Ишемическое повреждение умеренной степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

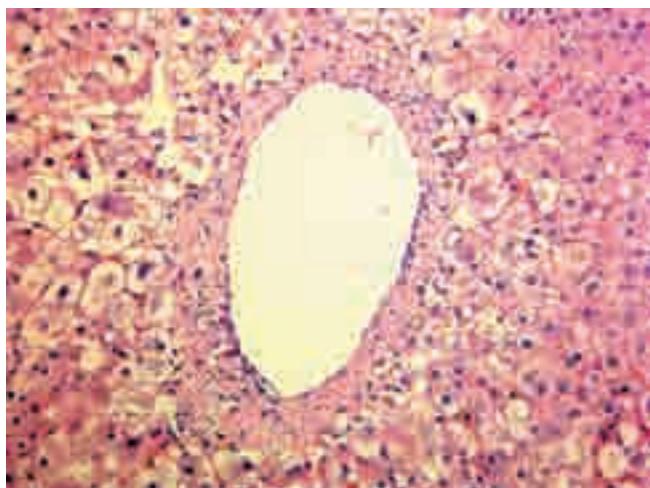


Рис. 5. Биопсия аллотрансплантата печени на 11-е сутки после операции. Ишемическое повреждение умеренной степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

ты), беспеченочного периода – от 1 часа 15 минут до 2 часов 10 минут (в среднем  $82,56 \pm 6,0$  минуты). В послеоперационном периоде с первых суток отмечалась дисфункция трансплантата. Нормализация цитолитических ферментов у этой группы реципиентов произошла к 15–34-м суткам после ортотопической трансплантации печени. Одна больная погибла от инфекционно-токсического шока с выраженной полиорганной недостаточностью на 30-е сутки после операции.

Морфологические изменения характеризовались: дисконкомплексацией печеночных балок, выраженной диффузной гидропической дистрофией гепатоцитов, отеком и кровоизлияниями в паренхиме печени, очаговым макровезикулярным стеатозом во всех зонах ацинусов, некрозом гепатоцитов, диффузным расширением пространств Диссе с полнокровием синусоидов и скоплением в них нейтрофильных лейкоцитов, выраженной инфильтрацией

нейтрофильными лейкоцитами портальных трактов и диффузной нейтрофильной инфильтрацией паренхимы (рис. 6, 7, 8).

Морфологические изменения в аллотрансплантатах печени при различной степени ИП сопоставлялись с лабораторными данными этих реципиентов на момент взятия пункционной биопсии. Функция печени оценивалась на основании показателей АСТ, АЛТ, билирубина, холестерина и щелочной фосфатазы.

В результате проведенных исследований на момент взятия пункционной биопсии у всех реципиентов отмечалось повышение активности аминотрансфераз. Выраженность цитолитического синдрома оказалась прямо пропорциональна степени ишемического повреждения трансплантата. Повышение активности АСТ и АЛТ по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось в 1,5 раза при легкой степени ИП, в 5 раз – при умеренной

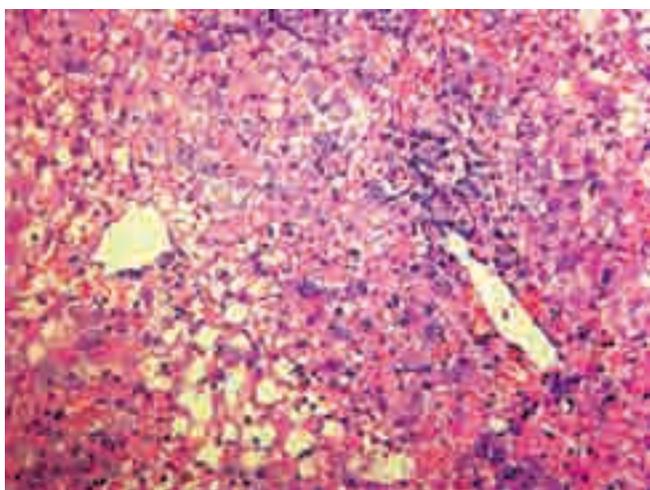


Рис. 6. Биопсия аллотрансплантата печени на 7-е сутки после операции. Ишемическое повреждение тяжелой степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

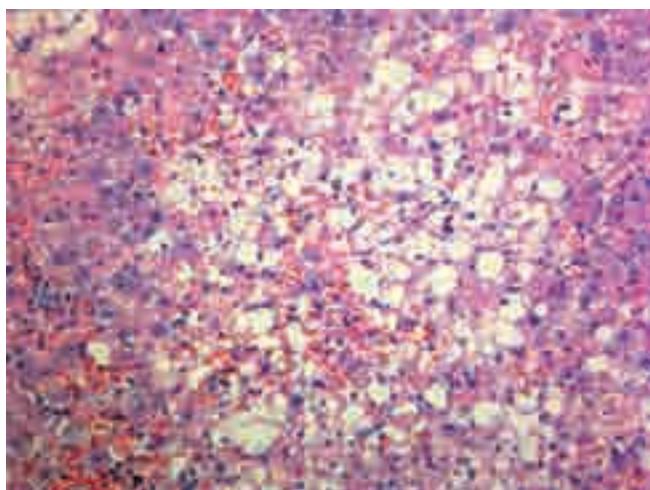


Рис. 7. Биопсия аллотрансплантата печени на 3-и сутки после операции. Ишемическое повреждение тяжелой степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

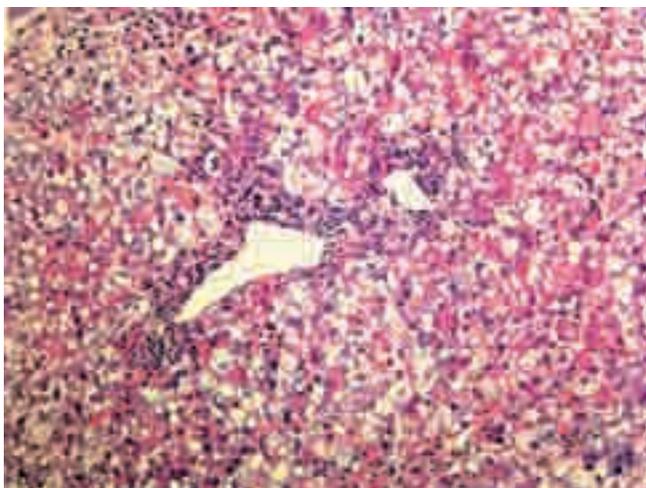


Рис. 8. Биопсия аллотрансплантата печени на 18-е сутки после операции. Ишемическое повреждение тяжелой степени. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

степени и более чем в 10 раз – при тяжелой степени ИП. Активность АЛТ была более выражена по сравнению с АСТ. В то же время увеличение значений АСТ с нарастанием тяжести ИП аллотрансплантата печени подтвердило продемонстрированные выше результаты морфологического исследования и показало прямую зависимость повышения активности АСТ от глубины повреждения органа (табл. 2). Аналогичная зависимость получилась при вычислении коэффициента де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ, равное в норме 1,33 и ниже этой величины при заболеваниях печени): 0,9 при легкой степени ИП, 0,67 – при умеренной и 0,4 – при тяжелой степени ИП. То есть чем тяжелее ишемическое повреждение аллотрансплантата печени, тем ниже коэффициент де Ритиса (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели АСТ, АЛТ, коэффициента де Ритиса при различной степени ишемического повреждения аллотрансплантата печени**

Ферменты	Ишемическое повреждение		
	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
АСТ, У/л	61,95 ± 23,31	137,21 ± 63,46	248,87 ± 95,23
АЛТ, У/л	68,46 ± 24,57	203,65 ± 96,32	583,6 ± 431,7
Коэффициент де Ритиса	0,9	0,67	0,4

Для получения более объективной характеристики групп с различной степенью ИП из историй болезни наблюдаемых реципиентов были выбраны показатели АСТ, АЛТ, общего билирубина, холестерина и щелочной фосфатазы перед транспланта-

цией, до 7 суток после трансплантации (5–6-е сутки), на 14-е сутки после трансплантации и на момент выписки.

При статистической оценке различия между средними показателями АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы в группах ИП легкой / умеренной, легкой / тяжелой и умеренной / тяжелой степени – не достоверные ( $p > 0,05$ ).

Различия между средними показателями общего билирубина достоверные в группах ИП легкой / умеренной, легкой / тяжелой степени ( $p = 0,03$ ) и не достоверные в группе умеренной / тяжелой степени ( $p = 0,15$ ).

Различия между показателями АСТ достоверные в сроки до 7 суток после трансплантации в группах с ИП легкой / умеренной ( $p = 0,002$ ) и легкой / тяжелой ( $p = 0,03$ ) степени, на 14-е сутки после трансплантации в группах легкой / умеренной ( $p = 0,0002$ ), легкой / тяжелой и умеренной / тяжелой степени ( $p = 0,01$ ), на момент выписки в группах легкой / умеренной ( $p = 0,02$ ), легкой / тяжелой ( $p = 0,0007$ ) и умеренной/тяжелой степени ( $p = 0,01$ ). Во всех группах ИП до трансплантации, в группе умеренной / тяжелой степени в период до 7 суток после трансплантации различия между показателями АСТ не достоверные ( $p > 0,05$ ) (рис. 9).

Различия между показателями АЛТ в группах ИП являются достоверными в группах легкой / умеренной и легкой / тяжелой до трансплантации, до 7 суток после трансплантации, на 14-е сутки после трансплантации ( $p = 0,002–0,03$ ), в группах

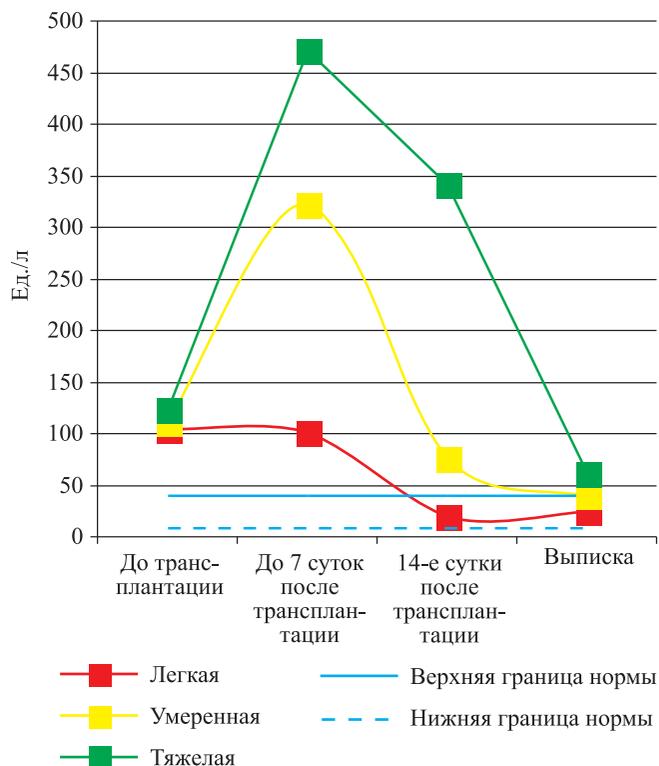


Рис. 9. Динамика активности АСТ в раннем посттрансплантационном периоде

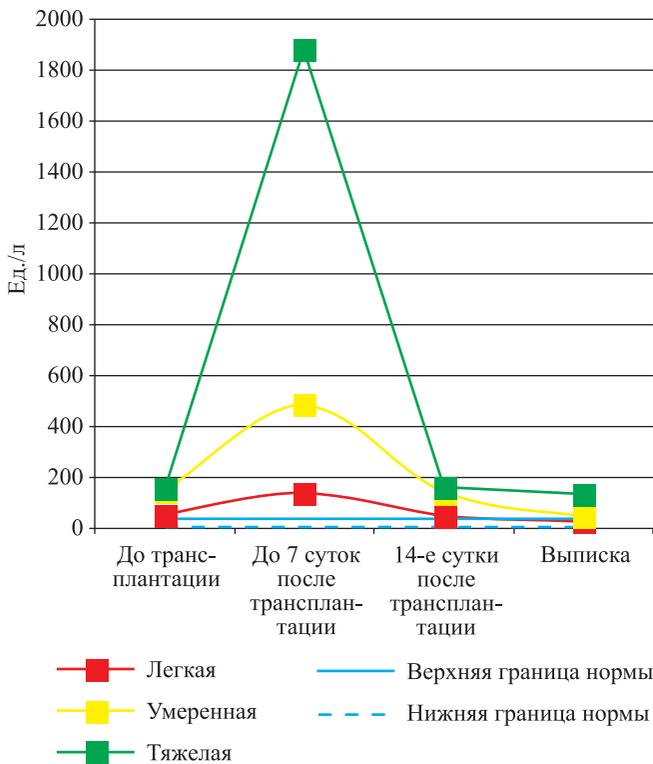


Рис. 10. Динамика активности АЛТ в раннем посттрансплантационном периоде

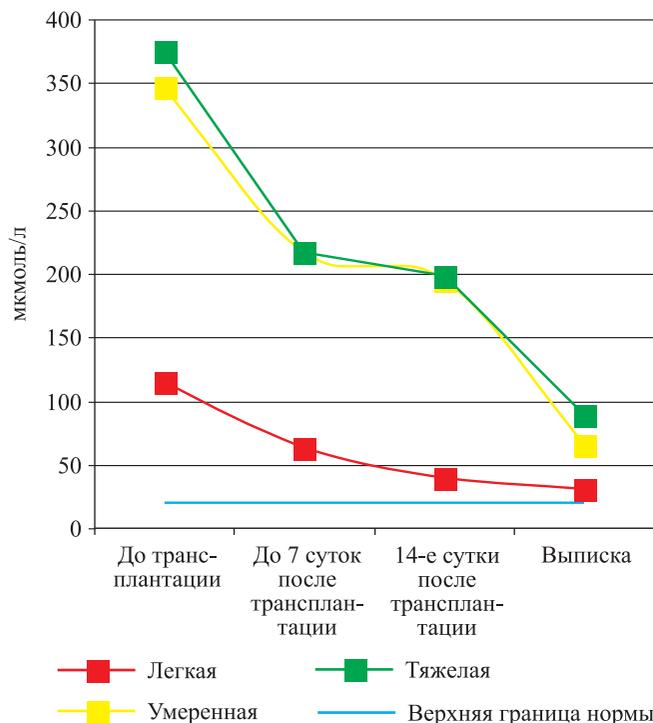


Рис. 11. Динамика изменений общего билирубина в раннем посттрансплантационном периоде

умеренной / тяжелой – до 7 суток после трансплантации и на момент выписки ( $p = 0,003$ ), в группе легкой / тяжелой – на момент выписки ( $p = 0,03$ ) и не достоверными ( $p > 0,05$ ) в группе умеренной / тяжелой – до трансплантации, на 14-е сутки после трансплантации, в группе легкой / умеренной – на момент выписки (рис. 10).

Различия между показателями щелочной фосфатазы в группах ИП различной степени в разные сроки не достоверные ( $p > 0,05$ ). Показатели холестерина в различных группах ИП и в разные сроки исследования в пределах нормальных цифр. Лишь на 14-е сутки после трансплантации отмечалось незначительное снижение холестерина в крови в группе с легкими ИП ( $2,52 \pm 0,62$  ммоль/л). Различия между показателями холестерина в этот период времени в группе легкой / тяжелой степени ИП статистически достоверные ( $p = 0,004$ ) и не достоверные в группах легкой / умеренной и умеренной / тяжелой степени ( $p > 0,05$ ).

Различия между показателями общего билирубина в группах легкой / умеренной и легкой / тяжелой степени ИП являются достоверными ( $p = 0,0001-0,02$ ) на всех сроках исследования и не достоверными в группе умеренной / тяжелой степени ИП на всех сроках исследования ( $p > 0,05$ ) (рис. 11).

Результаты нашего исследования показали, что градация степени ИП аллотрансплантированной печени возможна на основании клинкоморфологических критериев, которые приведены в табл. 2. На наш взгляд, указанные критерии являются научно конкретными, легкими для воспроизведения, клинически и морфологически полезными в диагностике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ИП различной степени тяжести, по сути, является острым альтеративно-воспалительным процессом и носит характер дистрофии и некроза гепатоцитов с последующей стадией воспаления, проявляющегося экссудацией с отеком, кровоизлияниями, нейтрофильной инфильтрацией. При благоприятном течении ИП трансплантированной печени является обратимым процессом. Для объективной оценки морфологических изменений в аллотрансплантате печени необходимо исследование донорской печени. В нашей работе при изучении гистологии донорской печени до трансплантации была диагностирована условная «норма», легкая или умеренная степень ИП. Интересным наблюдением в ходе нашей работы явился тот факт, что жировая дистрофия в аллотрансплантатах печени не была выражена и не нарастала даже при тяжелой степени ИП. Данное наблюдение требует дополнительного изучения. Однако можно предположить, что если в пункционной биопсии аллотрансплантированной печени в первые часы и дни после пересадки выявляется жировая дистрофия, то необходимо исключать не ИП, а патологию донора или реципиента с молниеносным возвратом заболевания, не связанную с операцией.

Таблица 2

**Дифференциально-диагностические критерии легкой, умеренной и тяжелой степени ишемического повреждения аллотрансплантата печени**

Клинико-морфологические критерии	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
АСТ, У/л	50–100	110–200	более 200
АЛТ, У/л	50–100	110–300	более 300
Коэффициент де Ритиса	1,32–0,9	0,8–0,5	0,4 и ниже
Общий билирубин, мкмоль/л	35–100	110–240	более 240
Структура печени	не изменена	дискомплексація печеночных балок (+)	дискомплексація печеночных балок (++ и +++)
Белковая дистрофия	очаговая и диффузная (+)	диффузная, до очаговой гидропической (++)	диффузная гидропическая (+++)
Жировая дистрофия	очаговая, преимущественно в 1-й зоне ацинусов	очаговая, во всех зонах ацинусов	очаговая, во всех зонах ацинусов
Отек паренхимы	не характерен	может быть (+)	характерен (++ и +++)
Кровоизлияния	не характерны	могут быть, микроочаговые	характерны
Некрозы	не характерны	фокальные	характерны
Инфильтрация портальных трактов	очаговая, нейтрофильными лейкоцитами, единичными лимфоцитами (+)	очаговая, нейтрофильными лейкоцитами, единичными лимфоцитами (++)	диффузная, нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами (+++)
Инфильтрация паренхимы	очаговая, нейтрофильными лейкоцитами (+)	очаговая, нейтрофильными лейкоцитами (++)	диффузная, нейтрофильными лейкоцитами (+++)

+ слабо выраженная, ++ умеренно выраженная, +++ выраженная

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2008. 248 с.
2. Готье С.В., Цирульникова О.М., Филлин А.В., Вабищевич А.В., Ким Э.Ф., Константинов Б.А. Родственная трансплантация печени: Опыт РНЦХ РАМН // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 81–82.
3. Ермолов А.С., Чжао А.В., Мусселиус С.Г. и др. Первый опыт трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2002. № 1. С. 38–46.
4. Мойсюк Я.Г. Мультиорганное донорство в клинической трансплантологии (организация, методология, тактика, результаты и перспективы): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1992. С. 212–228.
5. Семенов А.В., Цирульникова О.М., Долбин А.Г. и др. Отбор доноров для родственной трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 83–84.
6. Чжао А.В., Журавель С.В., Кузнецова Н.К. и др. Изменение показателей гемодинамики при ортотопической аллотрансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 81.
7. Цирульникова О.М., Филлин А.В., Вабищевич А.В. и др. Длительное выживание реципиентов донорской печени: особенности позднего посттрансплантационного периода, качество жизни // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 82–83.
8. Шумаков В.И. Трансплантология: Руководство. М., 1995. С. 36–47.
9. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шагидулин М.Ю., Минина М.Г., Гуляев В.А., Погребниченко И.В. Техника забора печени для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 4. С. 15–19.
10. Cameron A.M., Ghobrial R.M., Yersiz H. et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria // Ann. Surg. 2006. V. 243. P. 748.
11. Chang A.J., Geevarghese S.K., Anselmo D.M. et al. Outcomes of hepatitis C and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation // Liver Transplantation. 2003. V. 9. P. 1053–1061.
12. Feng S., Goodrich K.P., Bragg-Gresham L. et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index // Am. J. Transplant. 2006. V. 6. P. 783.
13. Fukumori T., Kato T., Levi D. et al. Use of older controlled non-heartbeating donors for liver transplantation // Transplantation. 2003. V. 75 (8). P. 1171.
14. Jeon H., Ortiz J.A., Manzarbeitia C.Y. et al. Combined liver and pancreas procurement from a controlled non-heart-beating donor with aberrant hepatic arterial anatomy // Transplantation. 2002. V. 74 (11). P. 1636.
15. Kootstra G., Kievit J., Nederstigt A. Organ donors: heartbeating and non-heartbeating // World Surg. 2002. V. 26. P. 181.

16. *Marroquin C.E., Marino G., Kuo P.C. et al.* Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers // *Transplant.* 2001. V. 7. P. 762–768.
17. *Saab S., Ghobrial R.M., Ibrahim A.B., Kunder G. et al.* Hepatitis C Positive Grafts may Be Used in Orthotopic Liver Transplantation: A Matched Analysis // *Am. J. Transplant.* 2003. V. 3 (9). P. 1167–1172.
18. *Trotter J.F.* Expanding the donor pool for liver transplantation // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2000. V. 2 (1). P. 46.
19. *Tuilius S.G., Volk H.-D., Neuhaus F.* Transplantation of organs from marginal donors // *Transplantation.* 2001. V. 72. P. 1341.
20. *Reich D.J., Munoz S.J., Rothstein K.D. et al.* Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update // *Transplantation.* 2000. V. 70 (8). P. 1159.
21. *von Glinski K.S., Krettek C., Blauth M. et al.* Hepatic ischemia as a complication after correction of post-traumatic gibbus at the thoracolumbar junction // *Spine.* 2000. 25 (8). P. 1040.

**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 2010 год по месяцам

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

Куда \_\_\_\_\_ (почтовый индекс) \_\_\_\_\_ (адрес)

Кому \_\_\_\_\_ (фамилия, инициалы)

---

Ф. СП-1

**ВЕСТНИК**  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

ПВ	место	литр	тип	на журнал	80248
					(индекс издания)

СТОИМОСТЬ	подписка	руб.	коп.	КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ
за	перо	руб.	коп.	
адресован				

на 2010 год по месяцам

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

Куда \_\_\_\_\_ (почтовый индекс) \_\_\_\_\_ (адрес)

Кому \_\_\_\_\_ (фамилия, инициалы)

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ФАКТОРЫ РИСКА И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

Целью исследования явилось определение факторов риска развития острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеоперационном периоде при трансплантации сердца (ТС), показаний к применению заместительной почечной терапии (ЗПТ) и оптимальных методов ЗПТ.

ОПП отмечалось у 37 из 86 больных. ЗПТ применяли у 21 пациента. Основными факторами риска явились снижение функции почек до ТС, нарушение функции трансплантата, потребность во вспомогательном кровообращении. Основным методом ЗПТ была постоянная вено-венозная гемофильтрация, в 3 случаях начатая интраоперационно. Постоянные методы ЗПТ позволяют наиболее точно контролировать гемогидробаланс пациента. Расширение показаний к ЗПТ и увеличение частоты ее применения сопровождалось улучшением выживаемости пациентов. Наличие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшало долговременный (более 10 лет) прогноз вне зависимости от глубины повреждения функции почек.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, острое повреждение почек, заместительная почечная терапия.

## ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HEART TRANSPLANTATION: RISK FACTORS AND RENAL REPLACEMENT THERAPY

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

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

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication after heart transplantation (HT). For the identification of risk factors of AKI and optimal modes of renal replacement therapy (RRT) 86 HT data was analyzed. AKI was observed in 37 cases. The main risk factors were renal failure before HT, heart transplant dysfunction and requirement in mechanical support. Continuous RRT was preferable due to the best control of patient's volumes. The widening of indications for RRT was associated with better survival. In the cases of AKI occurrence the long-term (>10 years) prognosis was worsening significantly.

*Key words:* heart transplantation, acute kidney injury, renal replacement therapy.

В нашей стране первая успешная трансплантация сердца (ТС) пациенту с тяжелой сердечной недостаточностью была выполнена академиком В.И. Шумаковым в 1987 году. Несмотря на сохраняющиеся организационные проблемы в области органного донорства, число пересадок сердца неуклонно растет. Если за 22 года (1987–2008) в НИИ трансплантологии и искусственных органов было сделано 147 ТС, то только за 2009 год их количество достигло 26.

Одним из наиболее серьезных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов после кардиохирургических операций является острое повреждение почек (ОПП). По данным различных авторов, оно развивается у 1–30% больных [6, 8]. Среди пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), смертность достигает 40–83% [5]. Значительно меньше в литературе имеется данных об ОПП у реципиентов донорского сердца. Предшествующая гипоперфузия почек в условиях

*Статья поступила в редакцию 02.04.10 г.*

**Контакты:** Копылова Ю.В., врач-нефролог отделения гемодиализа. **Тел.:** (499) 158-22-33, 8-985-238-71-72, **e-mail:** medick@bk.ru

декомпенсированной сердечной недостаточности, влияние процедуры искусственного кровообращения (ИК) и иммуносупрессивной терапии являются основными причинами острого повреждения почек у этой категории больных. Выявление предикторов развития ОПП, определение оптимальных методов ЗПТ и сроков ее применения необходимы для улучшения результатов ТС.

Целью настоящего исследования явилось выявление факторов риска возникновения ОПП в раннем послеоперационном периоде после трансплантации сердца, определение показаний к применению и выбор метода заместительной почечной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились данные 86 реципиентов (мужчин – 77, женщин – 9) донорского сердца, которым трансплантация была выполнена с января 1995-го по декабрь 2008 года. Возраст больных составлял от 17 до 61 года, в среднем 35,8 ± 1,3 года.

Основной нозологической формой у исследованных пациентов была дилатационная кардиомиопатия – 56 пациентов, ишемической кардиомиопатией страдали 28 больных, и у 2 пациентов был установлен диагноз рестриктивной кардиомиопатии. Средняя продолжительность ожидания трансплантата в стационаре составила 77 ± 3,2 (51–96) дня.

По классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко у 51 реципиента имелась стадия недостаточности кровообращения 2В, у 13 – 2А и у 21 – 3; по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) функциональный класс 3 – у 61 больного и 4 – у 25; по классификации Объединенной сети для обмена органами (UNOS) статус 2 был присвоен 52 пациентам, 1В – 21 и 1А – 13 пациентам.

В постоянном введении инотропных препаратов нуждались 19 больных, 13 из них потребовалось применение вспомогательного кровообращения (обход левого желудочка – 9, внутриаортальная баллонная контрпульсация – 2, бивентрикулярный обход – 1, устройство «In-core» – 1). 3 пациентам были имплантированы электрокардиостимуляторы.

Диагноз ОПП устанавливали при концентрации креатинина плазмы ≥130 мкмоль/л.

**Методики ЗПТ.** Постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГ) – метод, позволяющий обеспечить оптимальный контроль баланса жидкости и управляемость ультрафильтрацией в зависимости от показателей центральной гемодинамики. У многих пациентов имелась дисфункция правого желудочка, что требовало применения обхода правого желудочка и делало их особенно чувствительными к перегрузке жидкостью. Чаще всего использовали постдилюционное замещение (98%), и только в случаях коагулопатии – преддилюционное. При стабилизации гемодинамических показателей и сохраняющейся потребности в ЗПТ ряду пациентов проводили гемодиализацию с приготовлением субстициата из диализирующего раствора в ходе процедуры (ГДФ-online), продленную до 6–10 часов. С 2008 года появилась техническая возможность применять постоянную вено-венозную гемодиализацию (ПВВГДФ). Показанием для нее являлась недостаточная, с точки зрения коррекции азотемии, эффективность ПВВГ.

Такая проблема возникала чаще всего в случаях, когда процедуру ПВВГ приходилось многократно прерывать из-за тромбоза экстракорпорального контура или транспортировки больного для проведения обследований за пределы отделения интенсивной терапии (КТ, МРТ).

До 2007 года ПВВГ проводилась на аппаратах ADM/ABM 08, гемофильтрах Ultraflux AV600 и AV1000 (Fresenius Medical Care, Германия). Использовали замещающий раствор HF23 (Na 140<sup>+</sup>, К 2,0<sup>+</sup>, Са 2,125<sup>++</sup>, Mg 0,75<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup> 112, лактат 35,75 ммоль/л, теоретическая осмолярность 301 мосм/л. С 2007 года ПВВГ и ПВВГДФ проводили на аппаратах Multifiltrate, гемодиализаторах FX60 и FX80 (Fresenius Medical Care, Германия). Использовался замещающий раствор Duosol на основе бикарбоната следующего состава: Na<sup>+</sup> 140, К<sup>+</sup> 2,0–4,0, Са<sup>++</sup> 1,5, Mg<sup>++</sup> 0,5, Cl<sup>-</sup> 111, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 35, глюкоза 5,5 ммоль/л, теоретическая осмолярность 296 мосм/л. Средняя продолжительность ПВВГ составляла 6,0 ± 1,31 (2–13 суток). Средний объем замещения составил 35,7 ± 1,02 мл/ч/кг массы тела пациента. При ПВВГДФ средний объем замещения составлял 39,9 ± 4,3 мл/ч/кг массы



Рис. 1. Характеристика пациентов по степени выраженности сердечной недостаточности (n = 86)

тела больного. Объемная скорость тока диализирующего раствора составляла 2500–3000 мл/ч. Средний объем ультрафильтрации при проведении этих процедур составлял  $2900 \pm 183$  мл/сут.

ГДФ-online – применяли аппараты Fresenius 4008S, гемодиалитры FX60 или FX80. Использовалась диализирующая жидкость с повышенным содержанием кальция – 1,75 ммоль/л и с добавлением глюкозы – 10,0 ммоль/л. Концентрация калия (2,0–4,0 ммоль/л) подбиралась индивидуально. Стандартная концентрация натрия составляла 138–142 ммоль/л. В ряде случаев, при гипернатриемии, применяли понижающийся профиль натрия в диализирующем растворе. Средний объем замещения составлял  $20,35 \pm 1,95$  л за процедуру. Средний объем ультрафильтрации в случае ГДФ-online составлял  $2900 \pm 83$  мл.

Антикоагуляция обеспечивалась дозированным введением нефракционированного гепарина (B|Braun, Германия) со скоростью, обеспечивающей показатель активированного времени свертывания крови (АВСК) в пределах 140–170". Дозы гепарина составляли 3–15 МЕ на 1 кг массы пациента в час. В одном из случаев, при развитии тромбоцитопении неясного генеза, антикоагуляция осуществлялась постоянным введением фраксипарина в дозе 5–8 МЕ АХа при визуальном контроле экстракорпорального контура.

Стандарт лечения предполагал замену экстракорпорального контура ежедневно. Внеплановая замена производилась в случае тромбоза и при необходимости выполнения определенных лечебно-диагностических мероприятий.

Эффективность ПБВГ оценивали по соотношению объема замещения за сутки и показателя общей жидкости организма, определяемого по номограммам [1]. Для оценки эффективности ГДФ-online использовали встроенный в диализный аппарат блок измерения ионного диализанса ОСМ.

В качестве сосудистого доступа использовали двухпросветные катетеры You-Bend для высокообъемных инфузий № 12 french длиной 15 и 20 см (ARROW, США), которые устанавливали в яремную, подключичную или бедренную вену.

Биохимические показатели крови контролировали 1 раз в сутки, а показатели кислотно-основного состояния, электролитов крови и АВСК – каждые 3 часа.

Статистический анализ был проведен с применением программы Statistica for Windows 7.0. Для выявления связи между предполагаемыми факторами риска и развитием острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде при трансплантации сердца нами применялись непараметрические корреляции, рассчитанные с применением коэффициентов Spearman, Kendall и Gamma. Иссле-

дуемый фактор риска считали статистически достоверным, если показатель 2 и более коэффициентов имел значение  $p \geq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ОПП в раннем послеоперационном периоде было выявлено у 37 больных. ЗПТ применяли 21 пациенту. При анализе отдельных параметров (частота применения ЗПТ, выживаемость пациентов с ОПП после ТС) группа пациентов была расширена с учетом операций, проведенных в 2009 году (ТС – 26, ОПП – 11, ЗПТ – 16 больных).

ПБВГ применяли у 34 больных, ПБВГДФ – у 5 и ГДФ-online – у 5 пациентов. В 3 случаях ЗПТ начинали интраоперационно. Показаниями к началу ЗПТ у этих пациентов явились повышение концентрации креатинина плазмы более 200 мкмоль/л; выраженная застойная сердечная недостаточность, резистентная к терапии диуретиками; наличие метаболических нарушений. ПБВГ проводилась в пред-, интра- и постперфузионном периодах с последующим продолжением в отделении интенсивной терапии. Объем замещения составлял 30–40 мл/ч/кг массы тела пациента. Объем ультрафильтрации – от 3,5 до 12 литров за время операции.

При статистическом анализе были выявлены достоверные факторы риска возникновения ОПП в раннем послеоперационном периоде при ТС.

Мы разделили их на 3 группы: предоперационные – концентрация креатинина плазмы  $\geq 130$  мкмоль/л, возраст более 55 лет, необходимость вспомогательного кровообращения; интраоперационные – длительность искусственного кровообращения (ИК) свыше 210 минут, продолжительность ишемии трансплантата более 140 минут, наличие

Таблица 1

### Достоверность влияния различных факторов риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде при ТС

Факторы риска развития ОПП	
<i>Дооперационные</i>	
креатинин плазмы >130 мкмоль/л	p = 0,0007
возраст >55 лет	p = 0,002
вспомогательное кровообращение	p = 0,0025
<i>Интраоперационные</i>	
длительность ИК >210 мин	p = 0,0056
гемолиз (своб. Нб >100 мг%)	p = 0,014
<i>Послеоперационные</i>	
вспомогательное кровообращение	p = 0,00012
допамин и/или добутамин >10 мкг/кг/мин	p = 0,018
адреналин >100 мкг/кг/мин	p = 0,025

выраженного гемолиза (концентрация свободного гемоглобина свыше 100 мг%); послеоперационные – необходимость вспомогательного кровообращения, потребность в инотропной поддержке (допамин и/или добутамин свыше 10 мкг/кг/мин, адреналин свыше 100 мкг/кг/мин).

Несомненно, факт наличия у реципиента одного из перечисленных факторов риска сам по себе не является показанием к ЗПТ. Тем не менее выраженное снижение насосной функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие ОПП, требующего ЗПТ (ОПП–ЗПТ). В этой группе больных показания к ЗПТ были расширены, и в ряде случаев ее начинали даже до появления каких-либо симптомов ОПП. Основанием для начала ЗПТ в нашем институте с 2005 года считаются клинко-лабораторные признаки синдрома системного воспалительного ответа (температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С, лейкоцитоз более 12 000 или лейкопения менее 4000 в 1 мкл, среднее артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) менее 1800  $\text{din}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ), а также метаболические нарушения (лактатемия более 8 ммоль/л; ВЕ менее 4,5 ммоль/л; гипергликемия более 20 ммоль/л, резистентная к инсулинотерапии, стойкая гипокалиемия менее 2,5 ммоль/л).

Результатом либерализации показаний к началу ЗПТ явилось существенное увеличение частоты ее применения. Если с 1995-го по 2005 год ЗПТ применялась только у 6 из 50 пациентов после ТС (12%), то с 2005-го по 2009-й – у 31 из 62 (50%). При этом было отмечено значительное улучшение выживаемости.

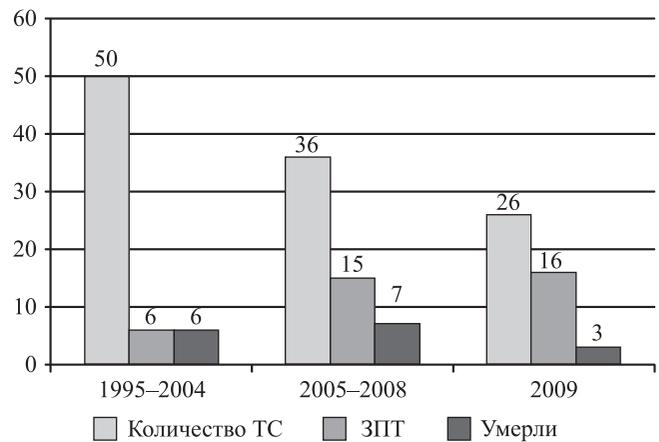


Рис. 2. Летальность среди пациентов с ОПП, потребовавшим применения ЗПТ в раннем послеоперационном периоде

Так, до 2005 года все 6 пациентов с ОПП–ЗПТ умерли в течение 30 дней после операции; а с 2005-го по 2009 год выжили 19 из 29 пациентов, получавших ЗПТ.

Вероятно, расширение показаний к ЗПТ явилось только одним из факторов, повлиявшим на улучшение результатов ТС. Свою роль, безусловно, сыграли изменившиеся подходы к отбору реципиентов и доноров сердечного трансплантата, совершенствование хирургических, анестезиологических, перфузиологических и реаниматологических методик, применение более прогрессивных фармацевтических средств и медицинского оборудования, а также увеличение опыта персонала.

Литературные данные об эффективности интраоперационной гемофильтрации для предупреждения послеоперационного ОПП противоречивы. Так, Roscitano с соавт. свидетельствуют в пользу этого метода [9], Musleh с соавт. не обнаружили протек-

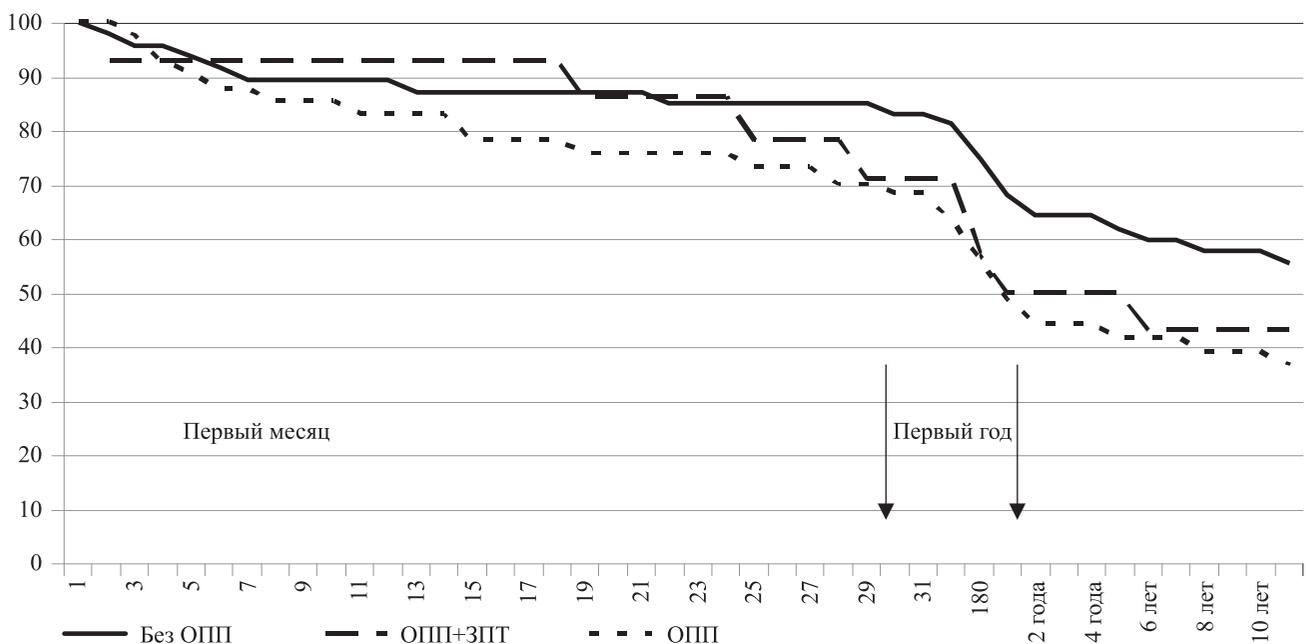


Рис. 3. Выживаемость пациентов после трансплантации сердца в 1995–2008 гг. в зависимости от наличия ОПП

тивного влияния гемофильтрации на функцию почек после операций с ИК [7]. По нашему мнению, применение ЗПТ во время операций с ИК позволяет не только избежать резких колебаний внутрисосудистого объема, но и элиминировать из крови пациента некоторые продукты ССВО, в частности фракцию комплемента С3а, интерлейкины 6 и 8 и, по некоторым данным, ФНО- $\alpha$  (преимущественно за счет сорбции на мембране) [4]. Кроме того, полученные нами результаты поддерживают данные ряда авторов, свидетельствующие в пользу как можно более раннего применения ЗПТ в послеоперационном периоде [2, 3].

Развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшало долгосрочный прогноз. Так, выживаемость в течение первых 3 недель у пациентов, получавших ЗПТ, не отличалась от таковой в группе пациентов без ОПП. Однако через 28 дней после операции смертность в группе пациентов с ОПП существенно возрастала вне зависимости от потребности в ЗПТ. Эта тенденция сохранялась в течение длительного периода наблюдения (более 10 лет).

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде после трансплантации сердца явились нарушение функции почек до операции, а также нарушение функции трансплантата и применение вспомогательного кровообращения.
2. К дополнительным факторам риска относятся возраст реципиента, длительность ИК и время ишемии трансплантата.
3. Постоянные методы ЗПТ являются оптимальными, так как позволяют более точно контролировать гемогидробаланс пациента.
4. Наличие ОПП в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшает долгосрочный прогноз вне зависимости от глубины повреждения функции почек.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Даугурдас Джон Т., Блейк Питер Дж., Инг Тодд С.* Руководство по диализу / Пер. с англ. 3-е изд. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. С. 733–734.
2. *Demirkiliç U., Kuralay E., Yenicesu M. et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery // *J. Card. Surg.* 2004. Vol. 19 (1). P. 17–20.
3. *Elahi M., Lim M., Joseph R. et al.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. Vol. 26. P. 1027–1031.
4. *Elahi M., Asopa S., Pflueger A. et al.* Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 35. P. 854–863.
5. *Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors // *Circulation.* 2009. Vol. 119 (4). P. 495–502.
6. *Morabito S., Guzzo I., Muzi L. et al.* Acute renal failure following cardiac surgery // *G. Ital. Nefrol.* 2006. Vol. 23. Suppl. 36. S. 52–60.
7. *Musleh G.S., Datta S.S., Yonan N.N. et al.* Association of IL6 and IL10 with renal dysfunction and the use of haemofiltration during cardiopulmonary bypass // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 35. P. 511–514.
8. *Pham P.T., Slavov C., Pham P.C.* Acute kidney injury after liver, heart, and lung transplants: dialysis modality, predictors of renal function recovery, and impact on survival // *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 2009. Vol. 16 (4). P. 256–267.
9. *Roscitano A., Benedetto U., Goracci M. et al.* Intraoperative continuous venovenous hemofiltration during coronary surgery // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2009. Vol. 17 (5). P. 462–466.

## ИСКУССТВЕННЫЙ КЛАПАН СЕРДЦА «МЕДИНЖ-2»: 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*Вавилов П.А.*

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

В отделении РХПС НИИТиИО с декабря 1998-го по июль 2009 г. выполнено 1028 операций с использованием протезов «МедИнж-2». Из них протезирование аортального клапана (ПАК) – 494, протезирование митрального клапана (ПМК) – 351 и двойное митрально-аортальное протезирование (МАП) – 183.

Отдаленные результаты прослежены у 76% (719) пациентов. 10-летняя выживаемость составила 4532 пациенто-лет, из них 3146 (86,4%) – для аортального протезирования, 2530 (82,4%) – для митрального и 836 (82,9%) – для митрально-аортального протезирования. Механических дисфункций протезов не было. Свобода от тромбоза, эндокардита и реопераций при ПАК составила 98,7; 97,6; 97,1% соответственно. От эмболических осложнений – 97,5%. Для ПМК свобода от тромбоза протеза – 96,9%, эндокардита – 97,7%, от реопераций и эмболических осложнений – 99,1 и 91,2%

Свобода от тромбоза и эндокардита протеза при МАП – 100 и 97,4% соответственно. От эмболических осложнений и реопераций – 97,5%.

Анализ 10-летних результатов протезирования клапанов протезами «МедИнж-2» показал его хорошие гемодинамические качества и удовлетворительные результаты как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после операции.

*Ключевые слова: протезы клапанов сердца.*

## CARDIAC VALVE PROSTHESIS «MEDENG-2»: 10 YEARS EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION

*Vavilov P.A.*

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

In our department from December 1998 to 2009 have been performed 1028 operations with use of prostheses «MedEng-2»: aortic valve replacement (AVR) – 494, mitral valve replacement (MVR) – 351 and double valves mitral and aortic replacement (DVR) – 183.

Remote results are tracked at 76% (719) patients. The 10-years survival rate has made 4532 patient-years of them 3146 pats.-years (86,4%) for AVR, 2530 (82,4%) for MVR and 836 (82,9%) for DVR. Mechanical dysfunctions of artificial valves were not. Freedom from a thrombosis, endocarditis and reoperations at AVR has made 98,7; 97,6; 97,1% accordingly. From embolism complications – 97,5%. For MVR freedom from thrombosis – 96,9%, endocarditis – 97,7%, from reoperations and embolism complications of 99,1 and 91,2%. Freedom from thrombosis and endocarditis at DVR 100 and 97,4% accordingly. From embolism complications and reoperations – 97,5%.

The analysis of 10-years results of replacements prosthetics valves «MedEng-2» has shown its good haemodynamic qualities and satisfactory results both in the nearest, and in the remote terms after operation.

*Key words: prosthetic valves of heart.*

*Статья поступила в редакцию 26.02.10 г.*

**Контакты:** Вавилов Петр Александрович, ведущий научный сотрудник отделения РХПС.

**Тел.** (499) 196-60-75, **e-mail:** vpa2@mail.ru

**ВВЕДЕНИЕ**

Протез «МедИнж-2», первый отечественный двустворчатый искусственный клапан сердца (ИКС), используется в клинике уже более 10 лет. За это время накоплен большой опыт их применения, как в аортальной, так и в митральной позиции. Проводилась тщательная оценка непосредственных и ранних послеоперационных результатов. Неоднократно и разными авторами давалась положительная оценка этих протезов. В настоящее время накопленный опыт позволяет нам провести анализ результатов за 10-летний период наблюдения.

Внедрение в клиническую практику отечественного двустворчатого протеза положило начало новому этапу отечественной клапанной хирургии.

Исследования, проведенные на начальном этапе, показали, что ИКС «МедИнж-2» по своим гемодинамическим характеристикам соответствует международным стандартам, а анализ непосредственных и среднеотдаленных результатов показал, что количество клапанзависимых осложнений для клапана «МедИнж-2» не превышает показателей, опубликованных в литературе.

**Цель исследования:** анализ специфических и клапанзависимых осложнений в отдаленные сроки после операции протезирования клапанов сердца протезами «МедИнж-2».

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В отделении РХПС НИИТиИО с декабря 1998-го по июль 2008 г. выполнено 1028 операций с исполь-

зованием протезов «МедИнж-2». Из них аортальное протезирование – в 494 случаях, митральное протезирование – 351 и двойное протезирование – 183 (табл. 1).

Оперированы 502 мужчины и 526 женщин в возрасте от 16 до 83 лет. Средний возраст больных составил  $49,6 \pm 10,4$  года. 77,8% пациентов находились в III функциональном классе (ФК) и 22,2% – в IV ФК по классификации NYHA.

Основной причиной развития клапанного порока по-прежнему остается ревматизм – 62,5%, увеличилось количество пациентов с инфекционным эндокардитом – 19,5% (18,6% за первые 5 лет). Также увеличилось количество пациентов с атеросклеротическим поражением клапанов, особенно в группе аортальных больных, что объясняется увеличением среднего возраста оперируемых больных.

Тяжесть состояния определялась степенью недостаточности кровообращения, функциональным классом и другими факторами, указанными в табл. 2. К III ФК относились 773 (75,2%) пациента и к IV – 255 (24,8%). Недостаточность кровообращения (по Василенко–Стражеско) IIА степени имели 813 (79,2%) пациента и IIБ – 215 (20,8%).

Мерцательная аритмия выявлена в 42,6% (438) случаев, кальциноз клапанов – в 50,2%. Повторные операции на сердце чаще выполняли у больных с митральным пороком (94), при этом в основном первичной операцией была закрытая митральная комиссуротомия, а всего повторные операции выполнили в 14,02% случаев (144 операции) (табл. 2).

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов (n = 1028)**

Вид операций	Кол-во операций	Муж.	Жен.	Ср. возраст	Ревматизм	Эндокардит	Атеросклероз	Другие* причины
ПАК	494	258	236	$50,6 \pm 10,4$	269	109	68	48
ПМК	351	157	194	$47,5 \pm 9,5$	275	34	24	18
МАП	183	87	96	$47,9 \pm 8,9$	99	58	25	1
Всего	1028	502	526	$48,6 \pm 9,6$	643	201	117	67

Здесь и далее: ПАК – протезирование аортального клапана; ПМК – протезирование митрального клапана; МАП – митрально-аортальное протезирование; \* – первичная дегенерация, миксоматозная дегенерация, постинфарктный порок.

Таблица 2

**Предоперационные факторы риска (n = 1028)**

Вид операции	Недостаточность кровообращения по Василенко–Стражеско		Функциональный класс по NYHA		Мерцат. аритмия	Кальциноз клапанов	Повт. операция
	IIА	IIБ	III	IV			
ПАК (n = 494)	429	65	388	106	73	196	23
ПМК (n = 351)	249	102	295	56	269	99	94
МАП (n = 183)	135	48	80	103	96	37	27
Всего (n = 1028)	813	215	763	265	438	332	144

Таблица 3  
Сопутствующая патология  
(n = 1028)

Вид операции	Сопутствующая патология	
	Отн. нед. ТК	ИБС
ПАК	4	68
ПМК	109	35
МАП	32	14
Всего	145	117

Также к факторам предоперационного риска следует отнести сопутствующую кардиальную патологию, такую как ИБС и недостаточность трикуспидального клапана. Эти факторы играют значимую роль как в непосредственных, так и в отдаленных результатах (табл. 3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из отделения выписано 947 пациентов, перенесших операцию с использованием протезов «Мед-Инж-2».

Отдаленные результаты изучались методом анкетирования, непосредственного обследования в клинике или по телефону. Полнота исследования составила 76% (719) пациентов в сроки от 1 года до 10 лет после операции.

Особое внимание было уделено выявлению возникавших специфических осложнений, а также осложнений, приведших к летальному исходу.

В табл. 4 представлены осложнения, возникшие в постгоспитальном периоде.

Таблица 4  
Осложнения в отдаленные сроки наблюдения  
(n = 719)

	ПАК (n = 339)	ПМК (n = 247)	МАП (n = 133)
Эндокардит	5	6	1
Тромбоз		5	
Парапротезная фистула	2		
Эмболические осложнения (ОНМК)	3	8	1
Инфаркт миокарда	4		1
Репротезирование	5 (2)*	7 (3)*	1
Кровотечение	6	11 (2)**	2
Протезирование ТК		2	

\* В скобках указаны летальные случаи после репротезирования.

\*\* Желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее оперативного лечения.

## КЛАПАНЗАВИСИМЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА

### Эндокардит и тромбоз протеза

Большинство авторов считают, что пик риска возникновения протезного эндокардита, особенно для механических протезов, приходится на ранние сроки после операции [5, 7, 9]. По сообщению Renzulli et al. (2001), 10-летняя свобода от эндокардита протеза составляет  $76,8 \pm 0,05\%$ .

Следует сказать, что ранняя диагностика и активная хирургическая тактика при выявлении таких осложнений позволили снизить вероятность более грозных осложнений.

Эндокардит протеза после замены аортального клапана выявлен у 5 (1,2%) пациентов. Во всех случаях выявленного тромбэндокардита аортального протеза мы выполнили повторную операцию, при этом в 3 наблюдениях – с удовлетворительным результатом.

При тромбозе и эндокардите протеза митрального клапана своевременная диагностика позволила выполнить повторную операцию у 7 пациентов, но на фоне исходной тяжести больных только в 4 случаях были получены положительные результаты. Еще 4 пациента умерли на догоспитальном этапе.

При митрально-аортальном протезировании в одном случае возник тромбэндокардит митрального протеза, который был успешно реоперирован.

Смерть больных после репротезирования клапанов наступила вследствие острой сердечной или полиорганной недостаточности. Таким образом, из 17 случаев эндокардита и тромбоза протезов в 13 наблюдениях была выполнена повторная операция. Значительную роль в диагностике и выборе тактики лечения играет чреспищеводная эхокардиография [31, 33, 34]. При этом следует отметить, что тромбоз и/или тромбэндокардит протеза митрального клапана возникал в 2 раза чаще, чем аортального.

Ранняя диагностика протезного эндокардита позволяет принять своевременное решение о повторной операции. Как правило, дисфункция протеза приводит к быстрому прогрессированию сердечной недостаточности и декомпенсации кровообращения, как по большому, так и по малому кругу. Но следует отметить, что при эндокардите митрального протеза признаки дисфункции появляются раньше и нарастают быстрее, что позволяет раньше диагностировать дисфункцию, тогда как клиника дисфункции аортального протеза прогрессирует медленнее. Анализируя данные прошлых лет, мы пришли к выводу, что поздняя диагностика связана в первую очередь с появлением двустворчатых протезов. Дело в том, что при тромбозе двустворчатого протеза чаще всего происходит ограничение под-

вижности одной из створок, а вторая створка работает, при этом увеличивается градиент на протезе, появляется регургитация, но эти показатели не всегда бывают критическими, особенно для аортальной позиции, что и приводит к позднему обращению и поздней диагностике.

### Эмболические осложнения

Эмболические осложнения возникали в 12 наблюдениях (1,66%), причем в эту группу вошли пациенты не только с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), той или иной степени выраженности, но и пациенты, перенесшие эмболию в периферические сосуды. У пациентов, перенесших двухклапанное протезирование, только в одном случае отмечено динамическое нарушение мозгового кровообращения с быстрым регрессом неврологической симптоматики, развившееся на фоне гипертонического криза.

Наибольшее количество осложнений эмболического характера (8, или 2,7%) зафиксировано в группе пациентов после протезирования митрального клапана. Это мы объясняем несколькими факторами. В первую очередь, в этой группе было больше пациентов с нарушениями ритма по типу фибрилляции предсердий. Как правило, это были пациенты с длительно существующим пороком сердца и, соответственно, большими объемами сердца, особенно левого предсердия. В некоторых случаях порок сопровождался тромбозом левого предсердия. Следует сказать, что в последние 5–6 лет при операции на митральном клапане мы ушиваем полость ушка левого предсердия и считаем, что снижение случаев эмболии, в частности, связано и с этой процедурой.

В большинстве случаев ишемические атаки носили транзиторный характер, и только в 2 наблюдениях имелся выраженный неврологический дефицит.

По лабораторным данным, во всех наблюдениях эмболических событий имело место нарушение антикоагулянтной терапии с показателями МНО <2,0.

При контрольной чреспищеводной эхокардиографии у пациентов, перенесших эмболические события, тромбоза протеза и/или левого предсердия выявлено не было.

Таким образом, линеализированный показатель частоты тромбоемболий составил 1,66% в целом, для ПАК – 0,7%, 2,7% для ПМК и 0,72% для МАП.

Полученные данные соответствуют данным литературы и согласуются с мнением многих авторов в том, что причиной эмболических осложнений в первую очередь может быть некорректная антикоагулянтная терапия с МНО <2 [5, 8, 14, 19] или отказ от приема антикоагулянтов.

### Кровотечение

На протяжении многих лет мы отработали схему антикоагулянтной терапии, когда МНО поддерживалось на уровне 2–3 для ПАК и 2,5–3,5 для митрального и двухклапанного протезирования. На этом фоне изучение отдаленных результатов показало удовлетворительные результаты. Всего в двух случаях при передозировке «Варфарина» (МНО 6–7) возникло желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее оперативного лечения. В остальных наблюдениях кровотечения носили локальный характер (носовые – 14, геморроидальные – 2 и после экстракции зуба – 1) и купировались отменой антикоагулянтов и гемостатической терапией.

Линеализированный показатель частоты кровотечений составил в общем 2,6%, для ПАК – 1,5%, 3,8% для ПМК и 1,4 для МАП.

По мнению Bauck et al. (2006), нет необходимости поддерживать целевой уровень МНО, увеличивая при этом риск кровотечения. Тем более что уровень эмболических событий при этом не увеличивается.

### Инфаркт миокарда

Нельзя исключить, что развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) связано с протезом, но следует учитывать, что его причиной может быть и атеросклеротическое поражение коронарных артерий, особенно у пациентов пожилого возраста. Как уже говорилось ранее, 117 пациентов имели ИБС, а 56 из них было выполнено АКШ. Еще 20 больным на этапе подготовки к операции выполнили ангиопластику коронарных артерий (табл. 3).

Во всех четырех наблюдениях в нашем исследовании инфаркт миокарда в отдаленные сроки развился у пациентов после сочетанной операции.

Таким образом, количество специфических, клапанзависимых, нелетальных осложнений в нашем исследовании показало хорошие тромборезистентные и гемодинамические характеристики ИКС «МедИнж-2».

### ЛЕТАЛЬНОСТЬ

В отдаленные сроки умерли 36 пациентов: 23 – от специфических и клапанзависимых осложнений, что составило 3,2% (включая 13 случаев смерти по неустановленной причине); 10 – по кардиальным причинам и 3 – от осложнений, не связанных с сердцем. Линеализированный показатель частоты летальных исходов от специфических осложнений за 10-летний период составил 1,35%, что соответствует международным показателям по другим двустворчатым протезам [5, 9, 11] (табл. 5).

Таблица 5

**Летальность и ее причины в отдаленные сроки наблюдения (n = 719)**

	ПАК (n = 339)	ПМК (n = 247)	МАП (n = 133)
Эндокардит		1	
Тромбоз		3	
Эмболические осложнения в т. ч. ОНМК	3	3	
Инфаркт миокарда	2		1
ОСН	1	3	
Разрыв аорты			1
ДКМП		1	
Лимфобластома		1	
Автоавария		2	
Внезапная смерть	1		
Причина неизвестна	4	5	4
Всего (5,0%)	11 (2,7%)	19 (6,5%)	6 (4,3%)

По данным обследования, эти осложнения возникали у пациентов с некорректной антикоагулянтной терапией или неадекватной профилактикой и лечением инфекций.

Наименьшее количество специфических осложнений возникло у пациентов, перенесших митраль-

но-аортальное протезирование. Только у одного пациента через год после операции возник эндокардит протеза в митральной позиции, в связи с чем было произведено успешное репротезирование. Из обследованных больных только в одном случае был выявлен кратковременный эпизод мозговой эмболии с быстрым регрессом неврологической симптоматики.

Летальность при МАП составила 4,8% [2]. В одном случае причиной смерти после МАП стал разрыв аорты у больного после повторной операции – репротезирования аортального, протезирования митрального и пластики трикуспидального клапана с формированием через шесть месяцев ложной аневризмы восходящего отдела аорты, в другом больной умер через 2 года после операции не в медицинском учреждении и аутопсия не производилась.

Актuarный анализ показал, что свобода от тромбоза, эндокардита и реопераций при аортальном протезировании составляет 83,5; 86,4; 81,3% соответственно. Свобода от эмболических осложнений – 86,4%.

Для митрального протезирования свобода от тромбоза протеза составила 86,7%, эндокардита – 82,4%, от реопераций и эмболических осложнений – 79,3 и 83,4% соответственно (рис. 1–4).

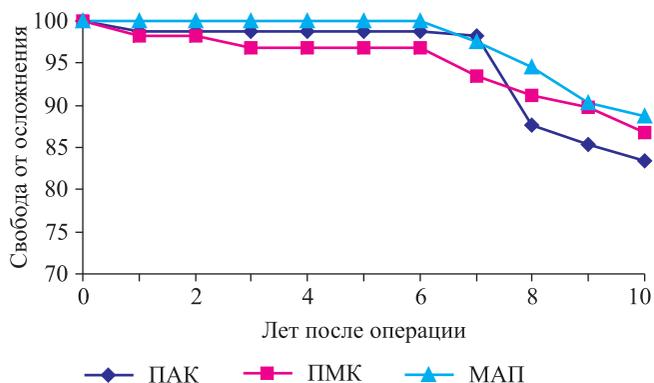


Рис. 1. Свобода от тромбоза протеза при ПАК, ПМК и МАП

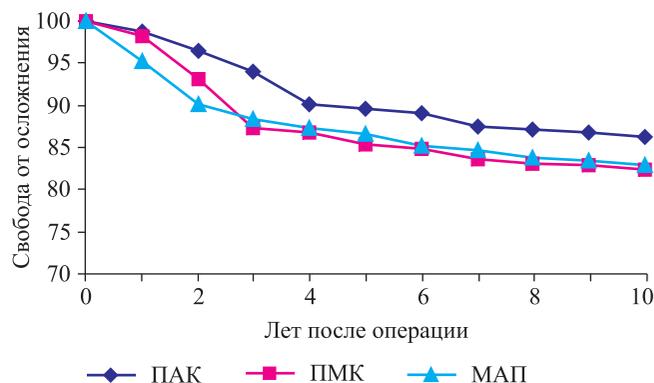


Рис. 2. Свобода от эндокардита протеза при ПАК, ПМК и МАП

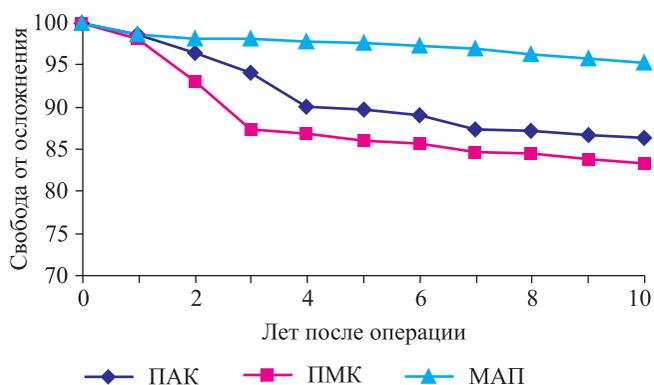


Рис. 3. Свобода от эмболического синдрома при ПАК, ПМК и МАП

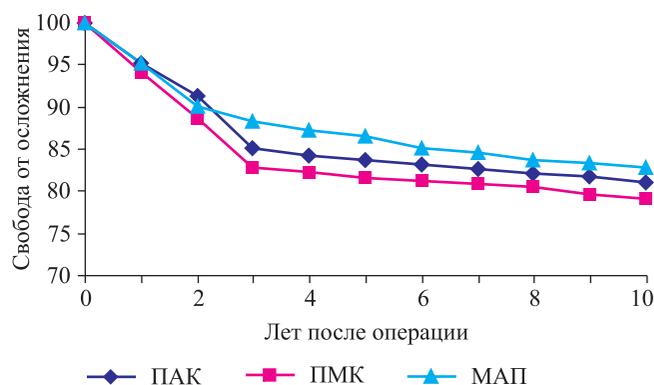


Рис. 4. Свобода от репротезирования при ПАК, ПМК и МАП

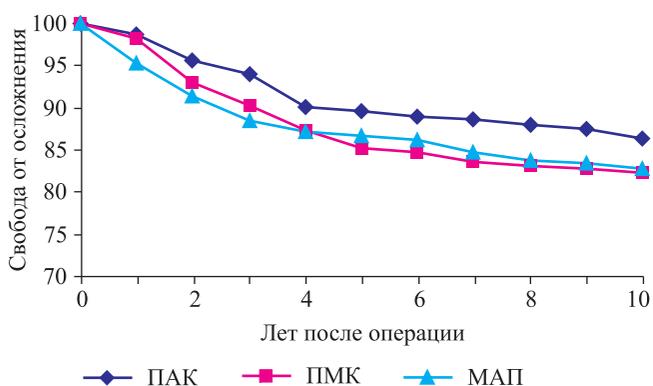


Рис. 5. Актуарная кривая выживаемости через 10 лет после ПАК, ПМК и МАП

Свобода от тромбоза и эндокардита протеза при МАП составляет 100% и 82,9% соответственно. Свобода от эмболических осложнений и реопераций 95,3 и 82,9%.

Таким образом, основной процент осложнений в отдаленные сроки возникает в связи с наличием механического протеза. Однако следует отметить, что почти 50% случаев смерти, отнесенных к клапанзависимым, произошли по неустановленной причине. Тем не менее статистические показатели соответствуют данным литературы для других двустворчатых протезов [5, 7, 9, 16, 18, 20].

Общая выживаемость через 10 лет для всей группы больных составила 4532 пациенто-лет, что для ПАК составило – 86,4%, для ПМК – 82,4% и для МАП – 82,9% при среднем сроке наблюдения 4,95; 4,57 и 3,94 года соответственно (рис. 5).

Операции протезирования клапанов сердца стали рутинной процедурой, выполняемой во многих кардиохирургических центрах. Накоплен большой опыт применения различных моделей протезов, включая шаровые, полусферические, дисковые и двустворчатые. В мировой и отечественной литературе достаточно освещены как непосредственные, так и отдаленные результаты использования многих искусственных клапанов сердца. Отечественные двустворчатые протезы клапанов сердца используются с 1995 года (в клиническом испытании), и с 1998 года в клинике начаты операции с использованием ИКС «МедИнж-2». Анализ непосредственных и среднеотдаленных результатов показал хорошие гемо- и гидродинамические свойства этих протезов. По данным многоцентрового исследования [4], актуарная свобода от клапанзависимых осложнений через 3 года составила: для тромбоза протеза –  $99,8 \pm 0,5\%$ , для тромбоемболических осложнений –  $94,9 \pm 2,3\%$ , для геморрагических осложнений –  $99,5 \pm 1,0\%$  и для реопераций –  $99,8 \pm 0,5\%$ .

Анализ 6-летнего опыта протезирования клапанов сердца «МедИнж-2» [1] показал, что актуарная выживаемость составляет 778 пациенто-лет, или 93,4%, а свобода от специфических, клапанзависимых

осложнений сохраняется на высоком уровне: для 6 лет – не менее 85%. По нашим данным, свобода от клапанзависимых осложнений за 10-летний период составила не менее 80%.

## ВЫВОДЫ

1. Отечественные двустворчатые искусственные клапаны сердца «МедИнж-2» хорошо зарекомендовали себя как с точки зрения гемо- и гидродинамических показателей, так и надежности конструкции.
2. Частота специфических клапанных осложнений при имплантации ИКС «МедИнж-2» не превышает этих показателей при использовании других моделей протезов, а в некоторых случаях вследствие своих конструктивных особенностей (изготовление из монолитного пироуглерода, вращение створок вокруг собственной оси в процессе работы) позволяет избежать ряда осложнений.
3. Наибольшее количество протезозависимых осложнений возникает в первые 5 лет после операции, как для ревматических пороков, так и для инфекционного эндокардита.
4. Основными факторами, влияющими на непосредственные и отдаленные результаты при протезировании клапанов, являются: исходно тяжелое состояние пациентов – IV ФК, ишемическая болезнь сердца и операции на сердце в анамнезе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шумаков В.И., Вавилов П.А., Семеновский М.Л. и др. 20-летний опыт операций при митрально-аортальных пороках сердца // Материалы 11-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов: Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2005. Том 6. № 5. С. 45.
2. Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Вавилов П.А. и др. Результаты протезирования митрального и/или аортального клапанов сердца двустворчатыми протезами // Материалы 9-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов: Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». 2003. Том 4. № 11. С. 41.
3. Семеновский М.Л., Вавилов П.А., Белова А.Э. и др. Протезирование аортального клапана супрааннулярными протезами «МедИнж-2» при узкой аорте // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2006. № 2. С. 18–21.
4. Назаров В.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Многоцентровое клиническое исследование протезов клапанов сердца «МедИнж-2» // Материалы 14-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». 2008. Том 9. № 6. С. 32.

5. *Akins C.W.* Results with mechanical cardiac valvular prostheses // *Ann Thorac. Surg.* 1995. Vol. 60. P. 1836–1844.
6. *Arom K.V., Nicoloff D.M., Kersten T.E. et al.* Ten-years follow-up of patients who had double replacement with the St. Jude Medical prosthesis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989. Vol. 98. P. 1008–1016.
7. *Birkmeyer N.J.O., Birkmeyer J.D., Tosteson A.N.A. et al.* Prosthetic valve type for patients undergoing aortic valve replacement: a decision analysis // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70. P. 1946–1952.
8. *Bortolotti U., Milano A., Thiene G. et al.* Long-term durability of the Hancock porcine bioprosthesis following combined mitral and aortic valve replacement: an 11-year experience // *Ann. Thorac. Surg.* 1987. Vol. 44. P. 139–144.
9. *Chocron S., Etievent J.P., Viel J.F. et al.* Prospektive study of life before and after open heart operation // *Ann. Thorac. Surg.* 1996. Vol. 61 (1). P. 153–157.
10. *Debetaz L.-F., Ruchat P., Hurni M. et al.* St. Jude Medical valve prosthesis: an analysis of long-term outcome and prognostic factors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997. P. 113–148.
11. *Dumesnil J.G., Yoganathan A.P.* Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic pressure gradients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1992. Vol. 6 (Suppl. 1). P. 534–537.
12. *Fiane A.E., Geiran O.R. and Svenneving J.L.* Up to eight years follow-up of 997 patients receiving the CarboMedics prosthetic heart valve // *Ann. Thorac. Surg.* August 1. 1998. Vol. 66 (2). P. 443–448.
13. *Fiore A.C., Swartz M.T., Sharp T.G. et al.* Double-valve replacement with Medtronic-Hall or St. Jude valve // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Vol. 59 (5). P. 1113–1118.
14. *Gillinov A.M., Diaz R., Blackstone E. et al.* Double valve endocarditis // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71. P. 1874–1879.
15. *Gueret P., Vignon P., Fournier P. et al.* Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis // *Circulation.* 1995. Vol. 91 (1). P. 103–110.
16. *Henneke K.H., Pongratz G., Bachmann K.* Limitations of Doppler echocardiography in the assessment of prosthetic valve hemodynamics // *J. Hear. Valve. Dis.* 1995. Vol. 4 (1). P. 18–25.
17. *John S., Ravicumar E., John C.N., Bashi V.V.* 25-year Experience with 456 combined mitral and aortic valve replacement for rheumatic heart disease // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 1167–1172.
18. *Manouquian S., Kirchoff P.G.* Patch enlargement of aortic and mitral valve ring with aortic-mitral double-valve replacement // *The Annals of Thoracic Surgery.* Vol. 30. P. 369–399.
19. *Renzulli A., Ismeno G., Bellitti R. et al.* Long-term results of heart valve replacement with bileaflet prosthesis // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1997. Vol. 38 (3). P. 241–247.
20. *Salem D.B., Stein P., Al-Ahmad A. et al.* Antithrobotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic // *Chest.* 2004. Vol. 126. P. 457S–482S.
21. *Straber M., Campbell A., Richard G., Laas J.* Hydrodynamic function of tilting disc prostheses and bileaflet valves in double valve replacement // *Eur. J. Cardiovascular. Surg.* 1996. Vol. 10 (6). P. 422–427.
22. *Thourani V.H., Weintraub W.S., Craver J.M. et al.* Ten-year trends in heart valve replacement operations // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 70. P. 448–455.

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ И/ИЛИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: ФАКТОРЫ РИСКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

*Ионова В.В., Семеновский М.Л.*

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

Фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются частым осложнением после протезирования клапанов сердца, в том числе после протезирования восходящего отдела аорты и/или аортального клапана, и могут стать причиной нарушения гемодинамики, развития тромбозных осложнений, а также увеличить продолжительность госпитализации и стоимость лечения. Целью работы явилась попытка определить наиболее частые причины развития ФП/ТП в ранние сроки после протезирования восходящего отдела аорты и/или аортального клапана, а также лечебную и профилактическую тактику при возникновении этих осложнений.

*Ключевые слова:* фибрилляция или трепетание предсердий, протезирование восходящего отдела аорты и/или аортального клапана.

## ATRIAL FIBRILLATION OR FLUTTER IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER ASCENDING AORTA AND/OR AORTIC VALVE REPLACEMENT: RISK FACTORS, TREATMENT, PREVENTIVE MAINTENANCE

*Ionova V.V., Semenovskiy M.L.*

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

Atrial fibrillation or flutter (AF) are frequent complication after replacement of cardiac valves including prosthetics of ascending aorta and/or aortic valve, and can cause the infringement of haemodynamics, development of thromboembolic complications, and also increase duration of hospitalisation and treatment cost. The work purpose was the attempt to define the most frequent reasons of development AF in early terms after ascending aorta and/or aortic valve replacement, and also medical and preventive tactics at occurrence of these complications.

*Key words:* atrial fibrillation or flutter, ascending aorta and/or aortic valve replacement.

ФП/ТП является частым осложнением после операций на сердце и составляет, по данным различных авторов, от 20 до 60% [2, 4, 6]. Послеоперационная ФП/ТП обычно хорошо переносится, но наличие тахикардии и снижение адекватного сокращения предсердий может привести к развитию различных осложнений. В своей работе Нogue и соавт. [11] отмечают увеличение риска развития

инсульта в 3 раза среди больных с ФП/ТП, особенно при снижении сердечного выброса, увеличение продолжительности госпитализации и стоимости лечения.

Многие вопросы, касающиеся механизма возникновения ФП/ТП, остаются неясными. В настоящее время отсутствует единое мнение относительно тактики лечения и профилактики аритмии

*Статья поступила в редакцию 12.04.10 г.*

*Контакты:* Ионова Виктория Владимировна – кардиолог, 1-е кардиохирургическое отделение.

*Тел. моб. 8-915-343-71-29, e-mail: atff2004@mail.ru*

в раннем послеоперационном периоде. В работе проанализированы факторы риска развития ФП/ТП, особенности течения операционного и раннего послеоперационного периодов, предпринята попытка оценить наиболее частые причины развития ФП/ТП в ранние послеоперационные сроки после протезирования восходящего отдела аорты и/или аортального клапана, а также лечебную и профилактическую тактику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы данные историй болезни 174 пациентов, перенесших протезирование восходящего отдела аорты и/или аортального клапана за 6-летний период – с 1996-го по 2001 г. (табл. 1). Выделено 2 группы больных. Основную группу (ОГ) составили 78 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развилась ФП/ТП. В контрольную группу (КГ) вошли 96 человек с сохранившимся исходным синусовым ритмом.

Возраст больных колебался от 17 до 82 лет. Преобладали мужчины – 122 человека. Все пациенты исходно имели синусовый ритм. В группу не были включены больные с сопутствующими вмешательствами на коронарных артериях, а также с развитием нарушений проводимости миокарда, которым потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора после операции. Виды выполненных операций представлены в табл. 2.

Во время операций для защиты миокарда применяли раствор «Кустодиол», кровяную кардиopleгию и гипотермию. Для поиска причин развития ФП/ТП проанализированы факторы, характеризующие общее состояние больных, особенности операции и раннего послеоперационного периода. Для оценки факторов риска и причин аритмии использовали следующие методы обследования: ЭКГ в стандартных и грудных отведениях, ЭХО КГ как до, так и после операции, коронарографию, контроль за электролитным балансом, измерение центрального венозного давления, особенно в послеоперационном периоде.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления факторов риска оценивали течение как дооперационного, так и интра- и послеоперационного периодов. Среди дооперационных факторов риска можно отметить возраст, ревматическое поражение клапана с преобладанием стеноза, наличие сопутствующих заболеваний как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и патологии других органов и систем, более выраженную степень недостаточности кровообращения (НК), признаки электрического и механического ремоделирования

Таблица 1

### Общая характеристика больных

Параметр	ОГ	КГ	Итого
Общее число больных, абс. число	78	96	174
– мужчины, абс. число (%)	50 (64)	72 (75)	122
– женщины, абс. число (%)	28 (36)	24 (25)	52
Средний возраст, лет	55,5 ± 9,5	43,5 ± 14	–
Умерли, абс. число	2	0	2

Таблица 2

### Виды операций

Операция	Группа, абс. число (%)	
	основная (n = 78)	контрольная (n = 96)
ПАК	64 (82,1)	74 (77)
Протезирование аорты и АК	13 (16,6)	19 (19,8)
Протезирование аорты	1 (1,3)	3 (3,2)

Таблица 3

### Прогностически неблагоприятные факторы дооперационного периода

Факторы	ОГ	КГ	p
Возраст, лет	55,5 ± 9,5	43,5 ± 14	<0,05
НПС в анамнезе, %	29,5	10,4	<0,05
Кальциноз клапанов, %	60,2	33,3	<0,05
ГЛЖ, %	75,6	58,3	<0,05
ФВ до операции, %	57,22 ± 12,17	62 ± 11,07	<0,05
Увеличение размеров ЛП, см	4,3 ± 0,8	4 ± 0,7	<0,05
НК, стадия	2,01 ± 0,11	1,94 ± 0,26	<0,05
Стеноз АК, абс. число (%)	24 (30,8)	20 (21)	<0,05
Наличие блокад ножек пучка Гисса	16 (20,5)	5 (5,2)	<0,05

миокарда по данным ЭКГ и ЭХОКГ. Наиболее прогностически неблагоприятные факторы представлены в табл. 3.

Все перечисленные выше факторы риска свидетельствуют изначально о наличии субстрата для развития аритмии. В интраоперационном периоде обращают на себя внимание большие продолжительность искусственного кровообращения (ИК) и время пережатия аорты (Ao), низкий уровень калия во время операции, а также частое развитие различных осложнений в ОГ (табл. 4). По виду кардиоплегий значимых различий не выявлено. В ОГ наблюдали также более тяжелое течение ран-

Таблица 4

**Прогностически неблагоприятные факторы интраоперационного и раннего послеоперационного периодов**

Факторы	ОГ	КГ	p
Уровень калия во время операции, ммоль/л	4,184 ± 0,396	4,586 ± 1	<0,05
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем послеоперационном периоде, абс. число (%)	54 (69,2)	44 (45,8)	<0,05
Размеры ЛПП, см	4,175 ± 0,579	3,81 ± 0,59	<0,05
ФВ после операции, %	53,1 ± 11,8	56,3 ± 9,6	<0,05
Нарушения проводимости, абс. число (%)	40 (51,3)	21 (21,9)	<0,05
Активация САС, ЧСС	98,7 ± 23,5	90,75 ± 13,64	<0,05
Длительность пребывания в стационаре, сут	21,78 ± 13,11	18,75 ± 5,869	<0,05
Длительность пребывания в реанимации, сут	2,02 ± 3,02	1,09 ± 0,37	<0,05

него послеоперационного периода, в большей степени проявляющееся осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе другими нарушениями ритма и проводимости. В ОГ сохранялись признаки электрического и механического ремоделирования как в ближайшие дни после операции, так и при выписке – большие размеры левого предсердия (ЛПП), низкая фракция выброса (ФВ), наличие различных видов нарушений проводимости; повышенная активация симпатико-адреналовой системы (САС) – высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в первые послеоперационные дни. В результате – более длительное пребывание в отделении реанимации и в стационаре (табл. 4).

Первый пароксизм чаще всего развивался в среднем на 4-й день после операции (100%), второй – на 8-й (47%), третий – на 10-й (18%), четвертый – на 17-й (8%). Продолжительность пароксизмов на фоне терапии чаще всего не превышает сутки. Длительность первого пароксизма составила не более суток в 62% случаях, второго – в 58%, третьего – в 86%, четвертого – в 33%. Преобладала тахиформа ФП (рис.). Среди провоцирующих факторов следует отметить гипокалиемию (34%), гидроперикард (7%), гипervолемию (4%), полиорганную недостаточность (2%), плазмаферез (1%), пневмоторакс (1%). Однако у половины больных причина не установлена (51%).

Основные задачи лечения – урежение ЧСС, профилактика тромбоэмболических осложнений и восстановление синусового ритма. В результате лече-

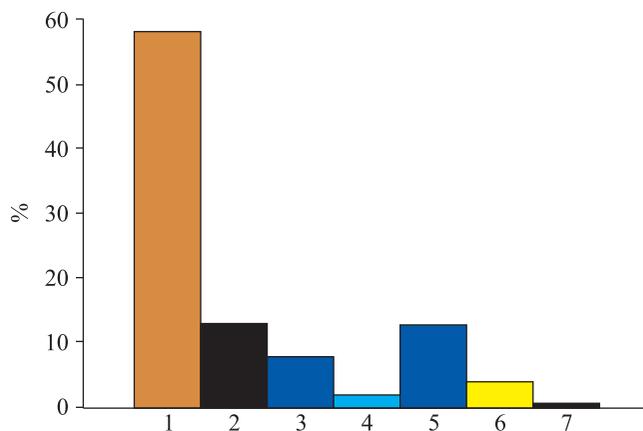


Рис. Формы аритмии: 1 – ФП тахиформа, 2 – ФП и ТП тахиформа, 3 – ФП нормоформа, 4 – ФП брадиформа, 5 – ТП тахиформа, 6 – ТП нормоформа, 7 – бради- и нормоформа ФП и ТП

ния восстановление синусового ритма достигнуто в 95% случаев, в 5% пациенты выписаны с нормоформой ФП/ТП. В 32% случаев у пациентов, не имеющих в анамнезе нарушений ритма сердца (НРС), происходило самостоятельное восстановление синусового ритма. При этом необходимо отметить, что под понятием «самостоятельное восстановление синусового ритма» имели в виду устранение возможных причин аритмии без применения антиаритмических средств. В 28% самостоятельное восстановление синусового ритма характерно для ФП, в 4% – для ТП. В остальных наблюдениях для купирования пароксизмов вместе с препаратами калия успешно использовали кордарон (42%), хинидин (2%), этmozин (1%). Электроимпульсная терапия (ЭИТ) выполнена в 18% случаев. У всех пациентов КГ уровень калия в плазме удавалось поддерживать на уровне не ниже 4 ммоль/л, для чего со следующего дня после операции дополнительно к калийсодержащим препаратам назначали верошпирон.

С целью урежения ритма применяли В-блокаторы, изоптин, дигоксин и препараты калия. При неэффективности перечисленных выше препаратов назначали амиодарон. Была предпринята попытка оценить влияние В-блокаторов на частоту послеоперационной аритмии. В обеих группах часть больных получала В-блокаторы в связи со склонностью к тахикардии. Наличие тахикардии расценено было как проявление активности САС. Сравнение полученных результатов показало, что среди пациентов КГ 76% получали В-блокаторы и у них сохранился синусовый ритм, в то время как в ОГ 44% принимали В-блокаторы, и тем не менее у них развилась аритмия.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Развитие ФП/ТП в раннем послеоперационном периоде встречается часто. По данным Bhargucha

и соавт. [4], аритмия отмечается у 40% больных после коронарного шунтирования и у 60% после протезирования клапанов. В исследовании Asher и соавт. наблюдали ФП/ТП в 38% случаях после протезирования клапанов, а Pichlmaier и соавт. – в 48% случаях после протезирования аортального клапана (ПАК).

По данным различных авторов, аритмия обычно развивается на 1–5-й день после операции, однако пик ее развития приходится на 2-й день, в нашей работе – 4-й день. Чаще всего наблюдается тахиформа ФП/ТП [9]. Наиболее распространенные факторы риска – возраст, мужской пол, увеличение размеров ЛП, наличие операций в анамнезе, преобладание тонуса САС, отсутствие приема В-блокаторов, наличие в анамнезе НРС, перикардит. В нашей работе выявленные факторы риска совпадают с данными литературы. Помимо этого, к ним можно причислить наличие кальциноза клапанов, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), снижение ФВ, наличие ревматического поражения клапана с преобладанием стеноза.

Общепризнанной теорией, объясняющей механизм возникновения ФП/ТП, считается сочетание фокусной импульсации и кругового движения волн возбуждения. Для запуска этого механизма необходимо развитие электрического ремоделирования миокарда предсердий, в основе которого – дисперсия рефрактерности и локальное замедление проведения возбуждения. О необратимости процесса электрического ремоделирования свидетельствует присоединение анатомического ремоделирования предсердий, обусловленного нарушением их архитектоники (развитие дилатации, мышечной атрофии, снижение проводимости тканей при наличии фиброза) вследствие длительного течения заболевания [2]. Хотелось бы обратить внимание на такой фактор риска, как увеличение продолжительности волны Р как на обычной ЭКГ, так и при применении метода усредненных сигналов [5, 18] среди больных с ФП/ТП, что, по-видимому, свидетельствует о наличии изначальных нарушений проводимости в миокарде предсердий. В нашем исследовании также отмечалось увеличение продолжительности волны Р на обычной ЭКГ и другие признаки электрического и механического ремоделирования сердца (наличие различных видов нарушений проводимости, увеличение ЛП, снижение ФВ и др.).

По данным литературы, отмечается значительный рост числа аритмий при увеличении времени пережатия аорты, в то же время сведения о влиянии различных видов кардиоплегии весьма разноречивы. Так, одни авторы [12, 14, 20] считают, что неадекватная защита миокарда предсердий во время операции способствует развитию послеоперационных аритмий, другие, что нет [17]. В нашем случае

разницы между видами применяемых кардиоплегий не выявлено. Что касается продолжительности ИК и времени пережатия Ао, то в ОГ они больше, хотя различия не достоверны. Во время операций чаще отмечались явления гипокалиемии, различные осложнения в ОГ. По данным многоцентрового исследования, гипокалиемия в периоперационный период часто сочетается с аритмией [4]. В этом случае механизм ее связан с увеличением продолжительности 3-й фазы реполяризации, повышением автоматизма и снижением скорости проведения. Возникновение гипокалиемии после операции на сердце может быть обусловлено гемодилюцией, введением глюкозы или большими потерями с мочой. В нашей работе гипокалиемия явилась наиболее часто причиной аритмии. По данным литературы, одной из причин ФП/ТП в послеоперационном периоде считают скопление жидкости в перикарде в течение первых 4 нед. Этому может способствовать прием антикоагулянтов, особенно если антикоагулянтный индекс достигает или превышает предельные границы. В нашей работе наличие гидроперикарда явилось причиной аритмии в 7% случаев.

Учитывая преобладание повышенной активности САС, препаратами выбора с целью профилактики являются В-блокаторы [1, 3, 4, 9, 10, 11, 19], при наличии противопоказаний к ним возможно использование соталола, амиодарона. Другие препараты, блокирующие атриовентрикулярное проведение, такие как дигоксин, антагонисты кальция, не рекомендуются. Ни в одном из крупных исследований не доказана их эффективность [8, 15]. В нашей работе применение В-блокаторов приводило к снижению числа аритмий. Для фармакологической кардиоверсии, по данным литературы, при отсутствии сердечной недостаточности используют амиодарон, ибутилид, соталол, при ее наличии – амиодарон [7, 13]. В настоящее время нет достаточных данных для сравнения эффективности перечисленных выше препаратов у кардиохирургических больных. В нашей работе для купирования пароксизмов ФП наиболее эффективным оказался кордарон, ТП – ЭИТ. С целью урежения ЧСС препаратами выбора также являются В-блокаторы, при наличии к ним противопоказаний возможно применение антагонистов кальция и дигоксина. Использование последнего менее целесообразно. При повышенной активности САС действие дигоксина не всегда достаточно, так как он оказывает преимущественно ваготоническое влияние [11, 16].

## ВЫВОДЫ

- Наиболее прогностически неблагоприятными факторами развития ФП/ТП явились возраст, наличие в анамнезе НРС, кальциноз клапанов,

- ГЛЖ, сниженная ФВ, увеличение размеров ЛП, наличие ревматического поражения клапана с преобладанием стеноза.
- Устранение потенциальной причины ФП/ТП без использования антиаритмических препаратов примерно в 1/3 наблюдений сопровождается восстановлением исходного синусового ритма.
  - Предупреждению пароксизмов ФП/ТП способствует адекватный контроль за электролитным составом крови и своевременная коррекция его нарушений, а также выявление гиперволемии и ее устранение.
  - Наиболее эффективное средство для купирования ФП – кордарон, ТП – ЭИТ.
  - С целью профилактики рекомендуется назначение В-блокаторов как до, так после операции при отсутствии противопоказаний к ним.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рекомендации ACC/AHA/ESC 2006 г. по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Анналы аритмологии. № 1–2. 2007. 137 с.*
2. *Цыганый А.А., Атаманюк М.Ю., Петрова С.Л. и др. Аритмии в ближайшие сроки после протезирования клапанов сердца: частота и прогностическое значение // Груд. хир. № 2. С. 17–23.*
3. *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. P. 1493–1531.*
4. *Bharucha D.B., Kowey P.R. Management and prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery // Am. J. Cardio. 2000. Vol. 85. P. 20–24.*
5. *Buxton A.E., Josephson M.E. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias // Chest. 1981. Vol. 80. P. 68–73.*
6. *Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M. et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias // Ann. Thorac. Surg. 1993. Vol. 56. P. 539–549.*
7. *Daoud E.G., Strickberger S.A., Man K.S. et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 1785–1791.*
8. *Davison R., Hartz R., Kaplan K. et al. Prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary bypass surgery with oral verapamil: a randomized, double-blind trial // Ann. Thorac. Surg. 1985. Vol. 39. P. 336–339.*
9. *Fuster, Ryden. ACC/AHA/ESC Practice Guidelines // JACC. 2001. 38. 1266i-Ixx.*
10. *Heywood J.T. Calcium channel blockers for heart rate control in atrial fibrillation complicated by congestive heart failure // Can. J. Cardiol. 1995. Vol. 11. P. 823–826.*
11. *Hogue C.W., Hyder M.L. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms and treatment // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 300–306.*
12. *Gozal Y., Glantz L., Luria M.H. et al. Normothermic continuous blood cardioplegia improves electrophysiologic recovery after open heart surgery // Anesthesiology. 1996. Vol. 84. P. 1298–1306.*
13. *Guarnieri T., Nolan S., Gottlieb S.O. et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial // J. Am. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 34. P. 343–347.*
14. *Mullen J.C., Khan N., Weisel R.D. et al. Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987. Vol. 94. P. 558–565.*
15. *Podrid P.J. Prevention of postoperative atrial fibrillation: what is the best approach? // J. Am. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 34. P. 340–342.*
16. *Reeves J.F., Karp R.B., Buttner E.E. et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man // Circulation. 1982. Vol. 66. P. 49–55.*
17. *Sato S., Yamauchi S., Schuessler R.B. et al. The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in the canine heart // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1992. Vol. 104. P. 297–305.*
18. *Steinberg J.S., Zelenkofske S., Wong S.C. et al. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery // Circulation. 1993. Vol. 88 (6). P. 2618–2622.*
19. *Stephenson L.W., MacVaugh H., Tomasello D.N. et al. Propranolol for prevention of postoperative cardiac arrhythmias: a randomized study // Ann. Thorac. Surg. 1980. Vol. 29. P. 113.*
20. *Tchervenkov C.I., Wynands J.E., Symens J.F. et al. Persistent atrial activity during cardioplegic arrest: a possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias // Ann. Thorac. Surgery. 1983. Vol. 36. P. 437–443.*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИДЕТЕКТОРНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Муслимов Р.Ш., Абрамова Н.Н., Покатилов А.А.

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

Цель исследования – показать возможности и области применения методики 64-срезовой мультidetекторной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий в повседневной работе трансплантологической клиники, оценить чувствительность методики. МСКТ коронарных артерий была выполнена 283 пациентам (190 мужчин и 93 женщины; средний возраст – 55,6 года). У 37 больных из этой группы МСКТ была проведена в предоперационном периоде. Инвазивная коронарография, выполненная в нашем центре у 45 больных, показала высокую чувствительность МСКТ.

*Ключевые слова:* коронарная ангиография, мультidetекторная спиральная компьютерная томография (МСКТ), 64-срезовая КТ.

## EXPERIENCE OF USE MULTIDETECTOR-ROW COMPUTED TOMOGRAPHY TO EVALUATE THE STATUS OF CORONARY ARTERIES

Muslimov R.S., Abramova N.N., Pokatilov A.A.

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

The aim of this article was to show possibilities, range of application and the diagnostic sensitivity 64-slice computed tomography (CT) of coronary artery in daily work of transplantology clinic. CT coronary angiography was performed in 283 patients (190 men and 93 women; mean age 55,6 years). In 37 patients of this group CT coronary angiography was performed before any type of operation. Invasive coronary angiography performed in 45 patients after CT, has shown high diagnostic sensitivity of this technique.

*Key words:* coronary angiography, multidetector-row computed tomography (MDCT), 64-slice CT.

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца и ее осложнения представляют собой одну из важнейших причин заболеваемости и смертности населения. Своевременная диагностика атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также выявление групп пациентов повышенного риска позволяет улучшить прогноз их заболевания. Прогресс компьютерной томографии за последние десятилетия значительно расширил сферы применения данного метода, позволив использовать его для исследований сердечно-сосудистой системы, в том числе коро-

нарных артерий. Современные мультidetекторные КТ-сканеры характеризуются большой скоростью сбора информации, высоким временным и пространственным разрешением.

Простота выполнения, короткое время исследования и малая инвазивность методики позволяют широко применять МСКТ для первичной оценки состояния коронарных артерий (в виде скрининга ИБС), а также в оценке результатов оперативных вмешательств аортокоронарного шунтирования либо баллонной ангиопластики со стентированием. Кроме того, в трансплантологической практике воз-

Статья поступила в редакцию 17.12.09 г.

**Контакты:** Муслимов Рустам Шахисмаилович, н. с. отд. магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии. Тел. 8-926-267-90-27, e-mail: transfer33@rambler.ru

никает необходимость в быстрой и качественной оценке состояния коронарных артерий у пациентов перед трансплантацией органов, а также у потенциальных доноров. В данной ситуации наиболее предпочтительными становятся достоверные и малоинвазивные методики получения изображений коронарных артерий, такие как мультidetекторная спиральная компьютерная томография (МСКТ).

**Цель исследования:** показать возможности и области применения мультidetекторной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий в повседневной работе лечебно-диагностического учреждения, а также провести оценку чувствительности указанной методики.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении магнитно-резонансной и рентгеновской спиральной компьютерной томографии ФНЦТИО было выполнено 283 МСКТ-исследования сердца и коронарных артерий. Мужчин в исследованной группе было 190 (67%), женщин – 93 (33%), возраст пациентов от 22 до 82 лет (в среднем 55,6 года).

Из общего количества пациентов, которым выполнялась МСКТ коронарных артерий, можно выделить несколько групп (табл. 1). В первую группу вошли 170 пациентов в возрасте от 26 до 82 лет с болевым синдромом неясной этиологии в грудной клетке, у которых предварительные методы исследований (ЭКГ, ЭХОКГ, суточное холтеровское мониторирование) не дали убедительных данных за наличие ишемической болезни сердца. Сюда же были включены пациенты с факторами риска ИБС.

Вторая группа из 76 человек (возраст от 46 до 75 лет) состояла из больных с установленным диагнозом ИБС, которым были выполнены вмешательства по реваскуляризации миокарда – ангиопластика и стентирование (49 больных) – либо аортокоронарное шунтирование (27 больных).

В следующую, третью группу вошли больные в возрасте от 45 до 62 лет, которым МСКТ коронарных артерий была выполнена в виде альтернативы селективной коронарографии (37 больных). К данной категории пациентов были отнесены больные с приобретенными пороками сердца без признаков декомпенсации кровообращения, у которых не имелось анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих об ИБС. Их количество составило 13. Сюда же были отнесены потенциальные родственные доноры почки или фрагмента печени – 11 пациентов. Всем пациентам данной группы проводились предварительные стандартные методы исследований. В эту же группу были включены 13 больных с аневризмами грудной аорты (в т. ч. с расслоением) на дооперационном этапе

Таблица 1

### Группы пациентов, которым выполнялась МСКТ коронарных артерий

I	Пациенты с болями в грудной клетке	170
II	После АКШ, маммарокоронарного анастомозирования	27
	После ангиопластики и стентирования	49
III	Пациенты с пороками сердца перед операцией	13
	Больные с аневризмой аорты, расслоением	11
	Родственные доноры печени	4
	Родственные доноры почки	7
	Перед резекцией печени по поводу новообразования	2

и после выполненных сосудистых реконструкций. У двух пациентов МСКТ коронарных артерий проведена перед резекцией печени по поводу новообразований.

Исследования выполнялись на приборе Somatom «Sensation-64» фирмы Siemens с максимальным временем оборота трубки 0,37 с.

Все протоколы МСКТ выполнялись с кардиосинхронизацией, при которой данные исследования собирались в процессе непрерывного спирального сканирования с одновременной записью ЭКГ пациента. Наиболее оптимальным интервалом реконструкции являлась диастолическая фаза с минимальным движением миокарда (глубокая диастола), что соответствовало периоду от 55 до 70% сердечного цикла. В некоторых случаях применима также и фаза ранней систолы в период изометрического сокращения сердца (25–30%). Известно, что продолжительность диастолы напрямую зависит от числа сердечных сокращений, и опыт показывает, что изображения, практически свободные от двигательных артефактов, можно получать при правильном ритме сердца не выше 80 уд. в мин. Пациентам с тахикардией рекомендуется медикаментозная подготовка в виде приема небольших доз бета-блокаторов (при отсутствии противопоказаний) накануне или непосредственно перед исследованием.

При наличии единичных экстрасистол либо аритмичных сокращений сердца на ЭКГ имеется возможность выполнения реконструкции с исключением указанного сокращения либо их коррекция путем смещения в необходимую позицию.

Другим обязательным условием исследования сердца и коронарных артерий является адекватное контрастное усиление. Для этого наиболее предпочтительны агенты с высоким содержанием йода, в нашем случае это неионные препараты с концентрацией 350–370 мг йода/мл. Особого внимания требует правильный подбор таких параметров, как время введения болюса, геометрия болюса, его скорость

и объем. Для определения временных параметров задержки сканирования разработаны оптимизированные методики отслеживания болюса – TestBolus либо Bolus-Track. В табл. 2 приведен стандартный протокол контрастирования, параметры которого могут варьировать в зависимости от клинической ситуации. Болюс с последующим введением солевого раствора также положительно влияет на качество контрастирования камер сердца и коронарных артерий. Кроме того, согласно последним данным, гидратация организма после введения контрастного препарата позволяет избежать либо свести к минимуму нежелательные побочные эффекты, в первую очередь нефропатии.

При исследовании первичных пациентов рутинно выполнялось нативное исследование сердца – Ca Scoring – с целью количественного подсчета коронарного кальция с дальнейшей интерпретацией, согласно рекомендациям клиники Mayo [3, 13, 14].

Следующим этапом проводилось исследование с внутривенным введением контрастного препарата. Для этого в кубитальную вену (желательно справа) устанавливался пластиковый катетер диаметром не менее 18 G. Непосредственно перед сканированием

Таблица 2

**Протокол контрастного усиления при выполнении КТ сердца и коронарных артерий**

Bolus-Track	
Объем контраста	80–100 мл
Скорость введения	4,5–5 мл/с
Порог триггера (на восходящей аорте)	120 ед. HU
Время оптимального контрастирования	15–20 с

большинству пациентов давались препараты группы нитратов (нитроглицерин, изокет). Рутинное применение небольших доз нитратов позволяло избежать ложноположительных результатов, связанных с локальным спазмом коронарной артерии.

Для оценки состояния коронарных артерий обычно использовались реконструкции срезов толщиной 0,75 мм с последующим анализом на карте задач 3D. Выполнялись многоплоскостные реконструкции (MPR) по ходу всех коронарных артерий и основных их ветвей, а также MIP-проекции (максимальной интенсивности) и объемная трехмерная визуализация (VRT) (рис. 1).

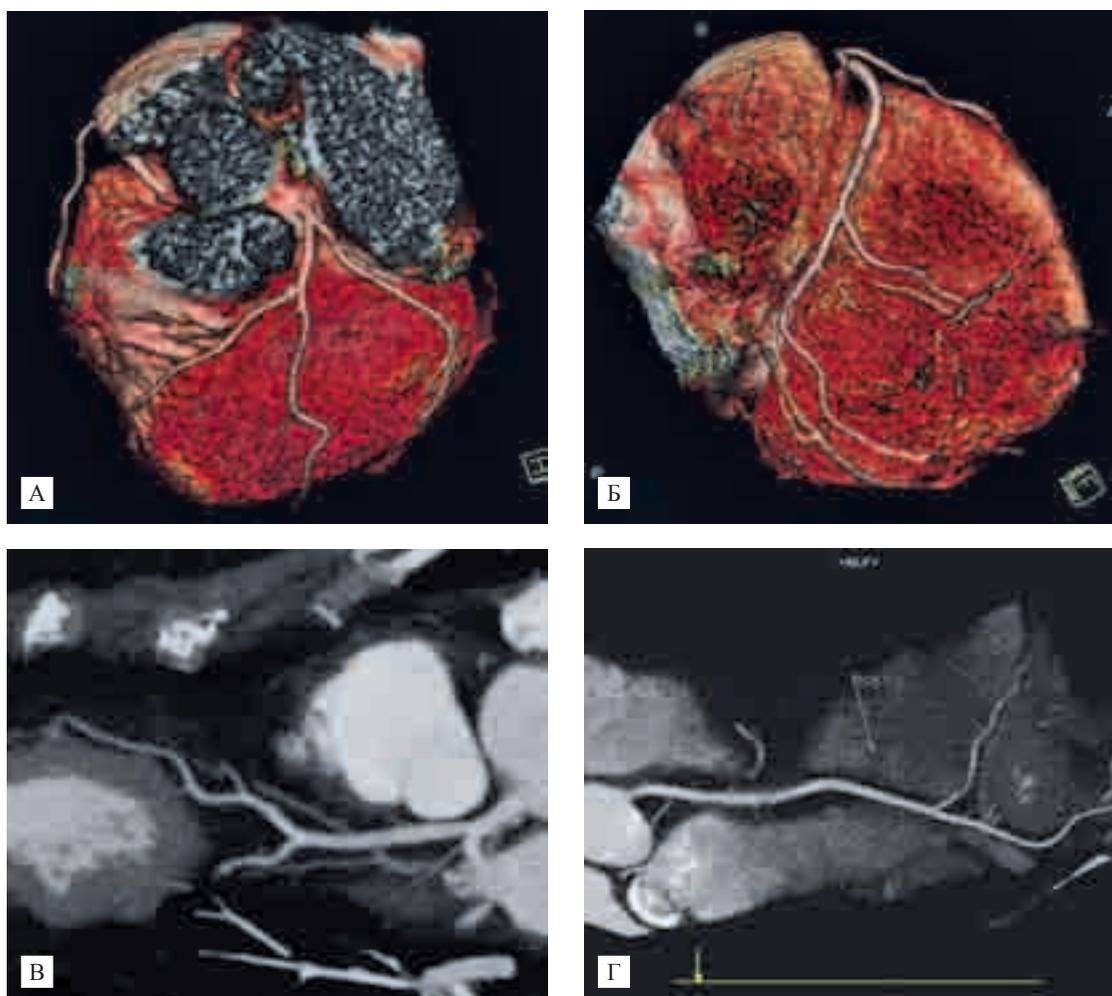


Рис. 1. Коронарные артерии в норме. А, Б – 3D-реконструкции (VRT); В, Г – проекции максимальной интенсивности (MIP) левой нисходящей и правой коронарной артерий

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным МСКТ среди пациентов I группы были выявлены в 60 случаях (35%). Значимым считалось сужение просвета артерии более 50%, всем этим больным было рекомендовано выполнение селективной коронароангиографии (КГ). В 9 случаях были выявлены умеренные стеногические изменения коронарных артерий, то есть процент стеноза был менее 50% и имелся достаточный остаточный просвет. Пациентам с умеренными стенозами в сочетании с коронарокальцинозом и малым диаметром коронарных артерий обычно также рекомендовалось выполнение селективной КГ.

Селективная коронарография была выполнена в нашем центре 29 пациентам из первой группы. При сопоставлении результатов КГ и МСКТ у данных больных выяснилось, что чувствительность методики МСКТ достигает 97% при условии, когда получены оптимальные изображения, лишённые артефактов движения или грубого кальциноза.

В то же время на КГ не отмечено ни одного случая обнаружения значимого стеноза среди больных,

у которых результаты МСКТ свидетельствовали об интактных коронарных артериях.

В качестве примера на рис. 2 представлено МСКТ-исследование больной К. 63 лет с множественным, выраженным (вплоть до окклюзии) поражением коронарных артерий. Следует отметить, что у больной не было типичной клинической картины стенокардии, а другие рутинные виды исследований не позволяли достоверно подтвердить ишемию миокарда. Последующая коронарография подтвердила описанное множественное стеногическое поражение, и затем больной была выполнена операция – аортокоронарное шунтирование. У четырех исследуемых из первой группы было выявлено атипичное отхождение какой-либо из коронарных артерий (рис. 3).

Рестенозы и окклюзии стентов среди 49 больных второй группы по данным МСКТ были выявлены в 8 случаях. Окклюзии стентов на КГ были подтверждены у трех больных. В пяти других случаях были выявлены рестенозы стентированных сегментов различной степени. У двух пациентов выявлены ре-

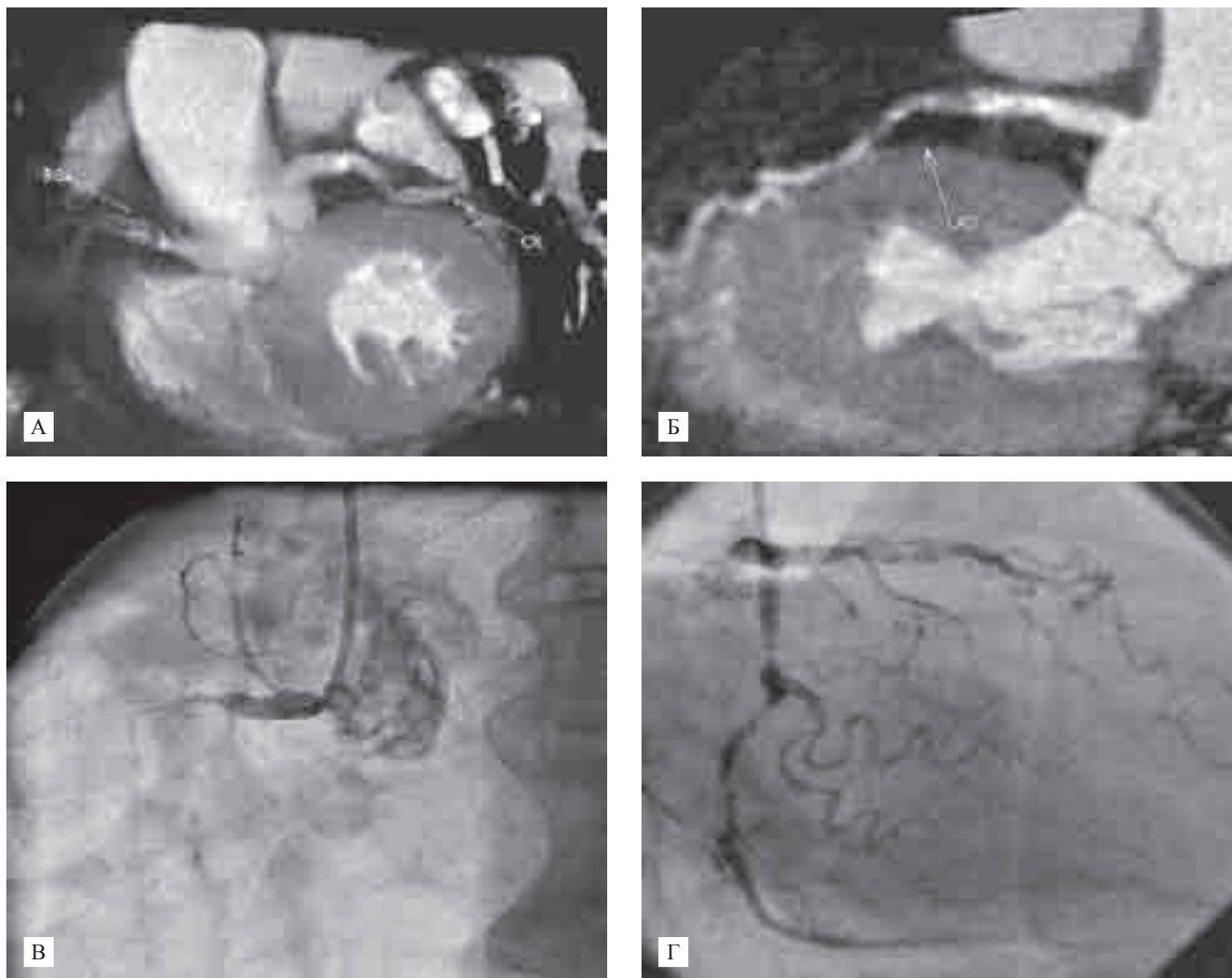


Рис. 2. МСКТ и КГ больной К. 63 лет. Множественное окклюзирующее поражение коронарных артерий по данным МСКТ (А, Б) и селективной коронарографии (В, Г)

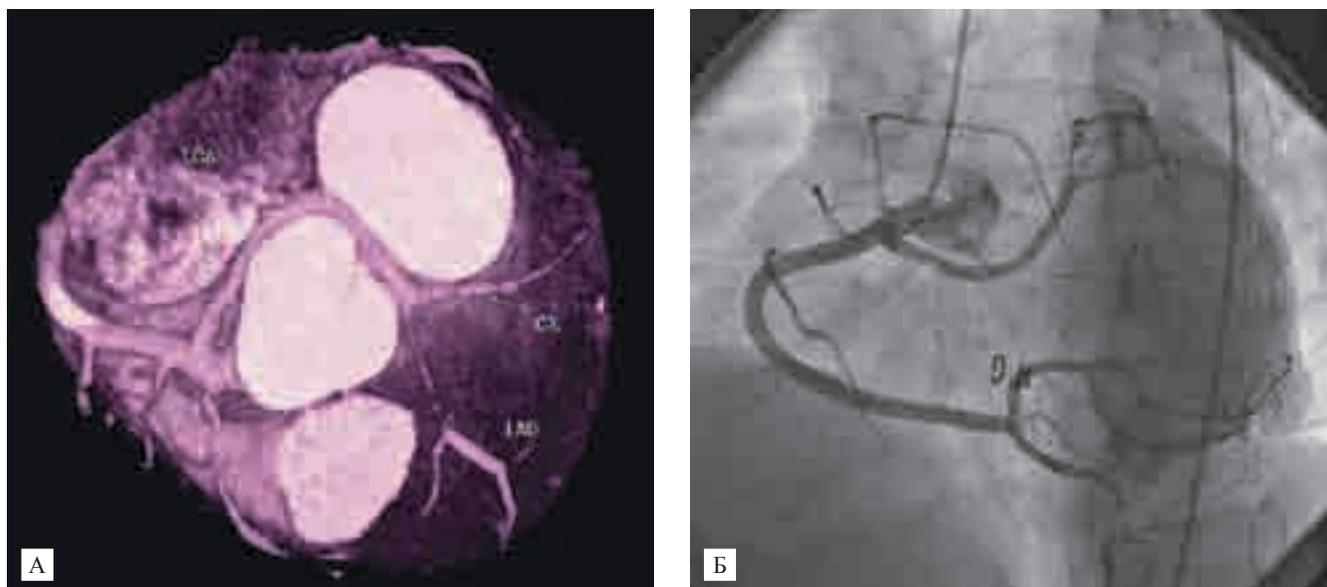


Рис. 3. Аномальное отхождение левой коронарной артерии с наличием протяженного стеноза в среднем сегменте (А – МСКТ, Б – селективная коронарография)

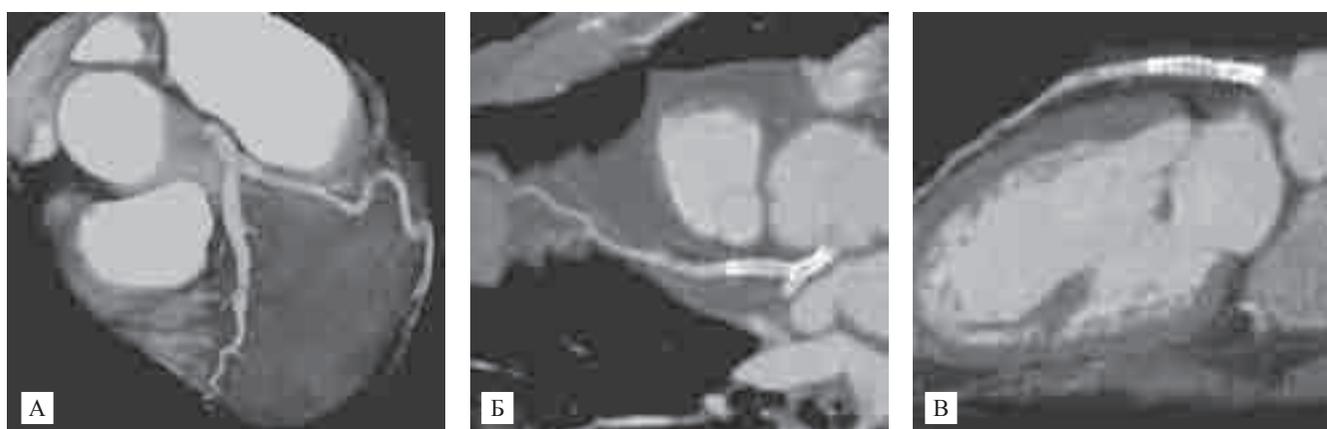


Рис. 4. МСКТ сердца после стентирования ствола ЛКА и проксимальных отделов передней нисходящей и огибающей артерии. Признаков рестеноза стентов не выявлено. (А – VRT, Б, В – MPR)

стенозы стентов на КГ, которые не были обнаружены по данным МСКТ.

Из пациентов этой группы в отдельную подгруппу можно выделить 18 пациентов со стентированием ствола левой коронарной артерии. В сроки от 8 до 28 месяцев после стентирования ствола ЛКА этим больным была выполнена МСКТ, позволявшая достаточно четко визуализировать просвет стентов в стволе ЛКА, а также его ветвей (рис. 4). Признаков рестенозов выявлено не было, что совпало с результатами нагрузочных тестов, результатами ангиографии и клиническим состоянием пациентов. В одном случае возврата стенокардии при МСКТ было выявлено *de novo* атеросклеротическое поражение ветвей ЛКА, подтвержденное на коронарографии [2].

Дисфункции одного или нескольких аортокоронарных шунтов были обнаружены при МСКТ у 13 больных. Селективная коронарошунтография, выполненная этим лицам, полностью подтвердила указанные изменения (рис. 5).

Стенотическое поражение коронарных артерий среди пациентов III группы по данным МСКТ было выявлено в четырех случаях. Коронарография, выполненная всем этим пациентам, подтвердила наличие гемодинамически значимого стенозирования в трех случаях. В одном случае – у больного с расслаивающейся аневризмой аорты I типа с массивным кальцинозом коронарных артерий – значимых стенозов на КГ обнаружено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, проведено большое количество исследований, посвященных анализу информативности методики мультидетекторной компьютерной томографии коронарных артерий. На сегодняшний день в литературе приводятся данные о высокой чувствительности и специфичности МСКТ в диагностике стенотического поражения коронарных артерий [1, 3–5, 7, 15, 16].



Рис. 5. МСКТ, VRT. А – тромбоз аутовенозного шунта к диагональной ветви ЛКА. Б – окклюзия маммарного анастомоза с ПМЖВ

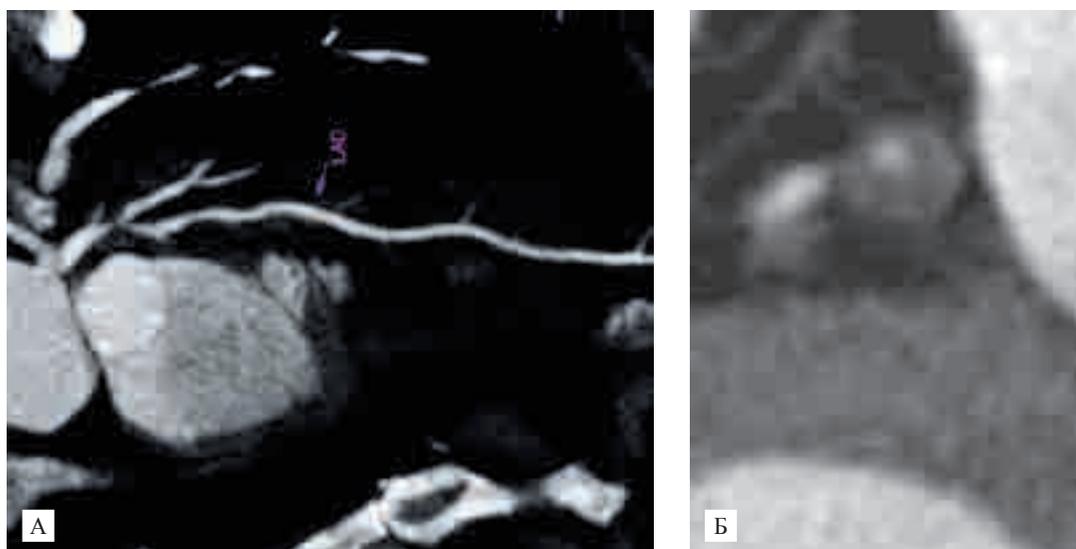


Рис. 6. Продольное (А) и поперечное (Б) сечения коронарных артерий в местах стенозирования. Хорошо дифференцируется «мягкая» атеросклеротическая бляшка, ее локализация, степень и тип стеноза

Очевидно, что с техническим совершенствованием КТ-сканеров возросла диагностическая ценность данной методики [11]. И вероятнее всего, эволюция МСКТ, которую мы наблюдаем и сегодня, будет продолжаться.

Анализ результатов МСКТ коронарных артерий у 283 больных показывает возможности и высокую информативность указанной методики. Правильное выполнение и интерпретация результатов позволяют с высокой степенью точности определить локализацию, распространенность и степень стенотического поражения коронарных артерий. Благодаря высокому тканевому разрешению стало возможным дифференцировать состав бляшки, т. е. различать

«мягкую» и кальцинированную ее составляющие, протяженность, а также тип сужения (эксцентричный, циркулярный) (рис. 6).

Новейшие технологии в КТ-системах способны обеспечивать изотропное разрешение до 0,4 мм и выше. В то же время визуализация и интерпретация состояния сосудов в значительной степени зависит от их калибра. Трудности могут возникать при оценке сосудов либо коронарных стентов, диаметр которых меньше 3,0 мм. Определенные трудности в оценке степени сужения сосуда возникают также при выраженном кальцинозе стенок коронарных артерий [7, 14, 16]. Нередко в таких случаях селективная коронарография является единственной альтернативой.

Обследование пациентов с ранее имплантированными коронарными стентами также является одним из многообещающих достижений компьютерной томографии. Неинвазивность методики, быстрота выполнения и достаточная высокая информативность делают МСКТ хорошим инструментом для контроля состояния стентов и других сегментов коронарных артерий [2, 3, 10]. В то же время артефакты от металла, из которого состоит стент (особенно при повторных стентированиях), малый диаметр исследуемых сегментов артерий (менее 3,0 мм) и особенности расположения стентов могут ухудшить качество визуализации, а порой быть причиной малой информативности исследований.

Высокоинформативным является использование МСКТ при обследовании пациентов после аортокоронарного шунтирования. Небольшая амплитуда движения коронарных шунтов позволяет получать изображения с минимальными двигательными артефактами. Помимо исследования состояния шунтов у данных пациентов возможна также оценка собственных коронарных артерий. Анализ результатов МСКТ в данной группе показал чувствительность методики, близкую к 100%, что сопоставимо с данными современных литературных публикаций [1, 4–6, 10].

Исходя из вышеописанных возможностей и результатов можно говорить о высокой клинической значимости и эффективности МСКТ коронарных артерий для скрининга ИБС и контроля проведенного лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мин Д.К., Кох Р., Анпельбаум Д. и др. Мультidetекторная компьютерная томография в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2005. № 8. С. 39–46.
2. Покатилев А.А. Оптимизация стентирования ствола левой коронарной артерии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 20 с.
3. Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003. 141 с.
4. Тютин Л.А., Ицкович И.Э., Розенгауз Е.В. Неинвазивная визуализация коронарных артерий с помощью многослойной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) // Мед. визуализация. 2004. № 3. С. 65–73.
5. Achenbach S., Giesler T., Dieter R. et al. Detection of Coronary Artery Stenoses by Contrast-Enhanced, Retrospectively Electrocardiographically-Gated, Multislice Spiral Computed Tomography // *Circulation* 2001. Vol. 103. P. 2535–2538.
6. Bastarrika G., Lee Y. S., Huda W. et al. CT of Coronary Artery Disease // *Radiology*. November 1, 2009. Vol. 253 (2). P. 317–338.
7. Bluemke D.A., Achenbach S., Budoff M. et al. Noninvasive Coronary Artery Imaging: Magnetic Resonance Angiography and Multidetector Computed Tomography Angiography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young // *Circulation*. July 29, 2008. Vol. 118 (5). P. 586–606.
8. Gouya H., Varenne O., Trinquart L. et al. Coronary Artery Stenosis in High-risk Patients: 64-Section CT and Coronary Angiography – Prospective Study and Analysis of Discordance // *Radiology*. August 1, 2009. Vol. 252 (2). P. 377–385.
9. Gottlieb I. and Lima J. A.C. Screening High-Risk Patients With Computed Tomography Angiography // *Circulation*, March 11, 2008. Vol. 117 (10). P. 1318–1332.
10. Muhlenbruch G., Mahnken A.H., Das M. et al. Evaluation of Aortocoronary Bypass Stents with Cardiac MDCT Compared with Conventional Catheter Angiography // *Am. J. Roentgenol.* February 1, 2007. Vol. 188 (2). P. 361–369.
11. Oncel D., Oncel G., Tastan A. Effectiveness of Dual-Source CT Coronary Angiography for the Evaluation of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation: Initial Experience // *Radiology*, December 1, 2007. Vol. 245 (3). P. 703–711.
12. Prat-Gonzalez S., Sanz J., and Garcia M.J. Cardiac CT: Indications and Limitations // *J. Nucl. Med. Technol.* March 1, 2008. Vol. 36 (1). P. 18–24.
13. Raff G.L. and Goldstein J.A. Coronary Angiography by Computed Tomography: Coronary Imaging Evolves // *J. Am. Coll. Cardiol.* May 8, 2007. Vol. 49 (18). P. 1830–1833.
14. Roberts W.T., Bax J.J., Davies L.C. Cardiac CT and CT coronary angiography: technology and application // *Heart*, June 1, 2008. Vol. 94 (6). P. 781–792.
15. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J. et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons // *Mayo Clin. Proc.* 1999. Vol. 74. P. 243–252.
16. Stolzmann P., Scheffel H., Leschka S. et al. Influence of Calcifications on Diagnostic Accuracy of Coronary CT Angiography Using Prospective ECG Triggering // *Am. J. Roentgenol.* December 1, 2008. Vol. 191 (6). P. 1684–1689.

## ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Строков А.Г., Гаврилин В.А., Терехов В.А.*

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

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов на программном гемодиализе (ГД) является универсальным осложнением, существенно влияющим на прогноз.

В группе из 14 пациентов, поступавших для подготовки к пересадке почки с массивной (более 8 литров) гипергидратацией, индекс массы ЛЖ составил в среднем  $175,8 \pm 6,4$  г/м<sup>2</sup>. После устранения гипергидратации отмечалось снижение показателя до  $112 \pm 7,2$  г/м<sup>2</sup>.

При динамическом наблюдении 42 стабильных пациентов в течение 3 лет была отмечена четкая корреляция величины междиализной гидратации и массы ЛЖ ( $r = 0,79$ ). Прогрессирование ГЛЖ наблюдалось у пациентов с междиализной прибавкой веса, превышающей 5% массы тела. В тех случаях, когда междиализная гидратация не превышала 4,5% массы тела, отмечалось обратное развитие ГЛЖ. Пациенты, у которых на фоне ультрафильтрации происходило адекватное восполнение внутрисосудистого объема, о чем судили по незначительному снижению относительного объема крови на единицу объема ультрафильтрации, были менее склонны к ограничению потребления жидкости.

*Ключевые слова: гемодиализ, гипергидратация, гипертрофия левого желудочка.*

## LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS ON CHRONIC HAEMODIALYSIS

*Strokov A.G., Gavrilin V.A., Terehov V.A.*

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

Left ventricular hypertrophy (LVH) is one of the main complication in patients on chronic haemodialysis.

We observed high left ventricular mass index (LVMI) –  $175,8 \pm 6,4$  g/m<sup>2</sup> – in patients with substantial (>8 L) overhydration at the beginning of dialysis treatment and its reduction to  $112,0 \pm 7,2$  g/m<sup>2</sup> after removing of excessive fluid. In stable dialysis patients LVMI correlated with interdialysis weight gain ( $r = 0,79$ ). In patients with interdialysis overhydration more, than 5% body mass, worsening of LVH was observed. On the contrary, regression of LVMI was registered in patients with moderate overhydration (<4,5% body mass). Patients with adequate intravascular refilling during dialysis session (with minor decline of relative blood volume per one L of ultrafiltration) were noncompliant concerning fluid restriction more frequently.

*Key words: haemodialysis, overhydration, left ventricular hypertrophy.*

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является одним из основных осложнений, наблюдающихся у пациентов на программном гемодиализе (ГД) [1–3, 12]. Патогенез развития ГЛЖ сложен. По данным разных авторов, ГЛЖ связана с экспансией внутрисосудистого объема, перегрузкой давлением на фоне снижения эластичности крупных артериальных сосудов, анемией, вторичным гиперпаратиреозом и другими факторами [4, 5]. Показано, что наличие ГЛЖ существенно ухудшает показатели заболеваемости и смертности у диализных пациентов [10, 11, 13]. Поэтому устранение подобного осложнения является ключевым моментом улучшения результатов лечения.

Накопление в организме избытка жидкости при хронической почечной недостаточности, особенно

*Статья поступила в редакцию 07.04.10 г.*

*Контакты: Строков Александр Григорьевич, заведующий отделением гемодиализа.*

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

в терминальной ее стадии, происходит за счет снижения водовыделительной функции почек, за счет накопления в плазме осмотически активных электролитов и низкомолекулярных веществ, за счет активного лечения гормональными и гипотензивными препаратами. Достижение состояния нормогидратации, то есть отработка «сухого веса», является одной из основных задач как при введении пациентов в диализную программу, так и в ходе дальнейшего лечения. При этом полностью устранить состояние гипергидратации у диализных пациентов достаточно затруднительно из-за ощутимого накопления жидкости в междиализные промежутки. Остается не вполне выясненным вопрос о влиянии междиализной гипергидратации и ее величины на появление и прогрессирование ГЛЖ [12].

Целью данного исследования явилось определение связи ГЛЖ с состоянием гипергидратации, в том числе – междиализной; а также методов коррекции ГЛЖ у пациентов на программном гемодиализе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали две группы пациентов. Первую группу составили 14 человек (10 женщин и 4 мужчины в возрасте от 19 до 62 лет, средний возраст – 36,4 года), поступавших для подготовки к трансплантации почки. Основным критерием отбора в этой группе послужило наличие выраженной (более 8 литров) гипергидратации, величина которой определялась ретроспективно, после отработки «сухого веса». У всех пациентов отмечались высокое артериальное давление (АД), периферические отеки, низкая эффективность гипотензивной терапии. При вводе в диализную программу пациентам этой группы была проведена дегидратация до достижения «сухого веса» тела. Клинически сухая масса определялась как нормализация АД при значительном снижении доз гипотензивных препаратов, а также появление признаков дегидратации в конце сеансов гемодиализа (снижение АД, появление осиплости голоса, судорог в икроножных мышцах). В качестве одного из критериев достижения «сухого веса» использовался показатель относительного объема крови (ООК) по разработанному ранее алгоритму [6]. В течение периода отработки «сухого веса» с периодичностью в 2 недели при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) определяли параметры левого желудочка (ЛЖ): толщину межжелудочковой перегородки, передней и задней стенок ЛЖ, фракцию выброса и конечные диастолический и систолический объемы.

Вторую группу составляли 42 пациента (28 женщин и 14 мужчин от 21 до 64 лет, средний возраст – 32,4 года). Срок наблюдения за пациентами – 36 месяцев. Все пациенты к началу исследования

находились на гемодиализе не менее одного года и отличались стабильными показателями гемоглобина, общего белка и альбумина сыворотки. В ходе исследования отслеживали изменения массы тела, междиализную прибавку веса, АД. УЗИ проводилось не реже 1 раза в три месяца.

УЗИ проводили с помощью аппарата Combison («Mitsubishi», Япония) из парастернального доступа датчиком с частотой 2,25 МГц. Массу ЛЖ высчитывали по формуле, предложенной Американским эхокардиографическим обществом в 1999 г:  $масса\ ЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (LVEDD + VS + PW)^3 - LVEDD]^3$ , где LVEDD означает конечные размеры ЛЖ в диастоле; VS – толщина межжелудочковой перегородки; PW – толщина задней стенки левого желудочка [7]. Полученные данные соотносили с площадью поверхности тела для определения индекса массы ЛЖ.

Мониторинг показателя ООК производили при помощи блока BVM, инкорпорированного в диализные аппараты 4008S и 5008 (Fresenius Medical Care, ФРГ). Оценивались максимальное снижение ООК в ходе сеанса гемодиализа ( $\Delta$ ООК) в процентах и его отношение к объему ультрафильтрации ( $\Delta$ ООК/УФ).

Процедуры гемодиализа проводились трижды в неделю по 4 часа на диализаторах F6 HPS и F8 HPS (Fresenius Medical Care, ФРГ) с использованием бикарбонатного диализата следующего состава:  $Na^+ - 136-140, K^+ - 2,0-4,0; Ca^{++} - 1,5; Mg^{++} - 0,5$  (ммоль/л) при кровотоке, обеспечивающем показатель  $Kt/V$ , не менее 1,2.

Среднее АД вычисляли по формуле:  $ДАД + 1/3 (САД - ДАД)$ , где ДАД – диастолическое АД, САД – систолическое АД. Фиксировались величины АД перед сеансами ГД.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , сравнение средних величин проводили по коэффициенту Стьюдента, достоверность считалась значимой при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе пациентов на фоне выраженной гипергидратации отмечались высокие цифры АД и проявления ГЛЖ. Величина среднего АД в начале исследования у этих пациентов составила в среднем  $128 \pm 8$  мм рт. ст., а индекс массы ЛЖ –  $175,8 \pm 6,4$  г/м<sup>2</sup>. В ходе сеансов гемодиализа отмечалась монотонность кривой снижения ООК на фоне ультрафильтрации. Отношение максимальной величины снижения ООК к объему ультрафильтрации ( $\Delta$ ООК/УФ) ни в одном из случаев не превысило 2,5%/литр. Очевидно, обилие во внеклеточном пространстве осмотически свободной воды облегчало восполнение внутрисосудистого объема даже при

быстрой ультрафильтрации. Лишь при достижении «сухого веса» показатель  $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$  достигал значений, характерных для стабильных пациентов на программном гемодиализе (3–6% на 1 литр ультрафильтрации) [6, 8, 9]. Динамика показателя ООК и величины отношения  $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$  на фоне устранения гипергидратации приведены на рис. 1.

Как уже отмечалось, минимальный уровень гипергидратации в первой группе пациентов равнялся 8 литрам, максимальный же достигал 14,5 литра. Время, потребовавшееся для достижения «сухого веса», составляло от трех до шести недель. При этом у всех пациентов АД нормализовалось при полной отмене гипотензивных препаратов. Показатель среднего АД в группе снизился до  $97,6 \pm 6,4$  мм рт. ст. На рис. 2 представлено распределение пациентов в зависимости от величины среднего АД при поступлении и после проведения активной дегидратации. Столь благоприятное воздействие можно объяснить определенной тенденциозностью при отборе пациентов данной группы, когда основным критерием являлась массивная гипергидратация. Коэффициент парной корреляции между величиной

дегидратации, определенной при отработке «сухого веса», и величиной наблюдавшегося при этом снижения среднего АД составил 0,82. Четырем пациентам в ближайшее время была выполнена пересадка трупной почки. За остальными пациентами было продолжено наблюдение, и в течение следующих восьми месяцев отмечалось снижение в данной группе индекса массы ЛЖ со  $175,8 \pm 6,4$  до  $112 \pm 7,2$  (г/м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ).

Во второй группе мы наблюдали в течение 36 месяцев 42 стабильных пациента с диализным стажем не менее 1 года. У этих пациентов величина междудиализной прибавки в весе четко коррелировала с показателем массы ЛЖ ( $r = 0,79$ ). Чем меньше была междудиализная прибавка веса, тем меньше масса ЛЖ. Напротив, корреляция величины междудиализной гипергидратации и предиализного уровня среднего АД была довольно слабой ( $r = 0,31$ ). Таким образом, у пациентов на гемодиализе с отработанным «сухим весом» при отсутствии артериальной гипертензии может развиваться гипертрофия ЛЖ, связанная с хронической нагрузкой объемом на фоне выраженной междудиализной гидратации.

При динамическом наблюдении пациентов нам удалось выявить критичные величины междудиализной прибавки в весе, приводящие к ГЛЖ. Оказалось, что если междудиализная гипергидратация превышает  $5,06 \pm 0,08\%$  массы тела, у пациентов отмечается нарастание массы ЛЖ. Мы наблюдали увеличение индекса массы ЛЖ в такой подгруппе пациентов ( $n = 12$ ) со  $126,56 \pm 10,21$  г/м<sup>2</sup> до  $193,65 \pm 8,44$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). В то же время у 8 пациентов с выраженной ГЛЖ после проведения бесед о недопустимости избыточного потребления жидкости удалось добиться междудиализной прибавки в весе, не превышающей 4,5% массы тела. В течение года индекс массы ЛЖ у этих пациентов снизился с  $206,24 \pm 14,62$  г/м<sup>2</sup> до  $119,17 \pm 10,83$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

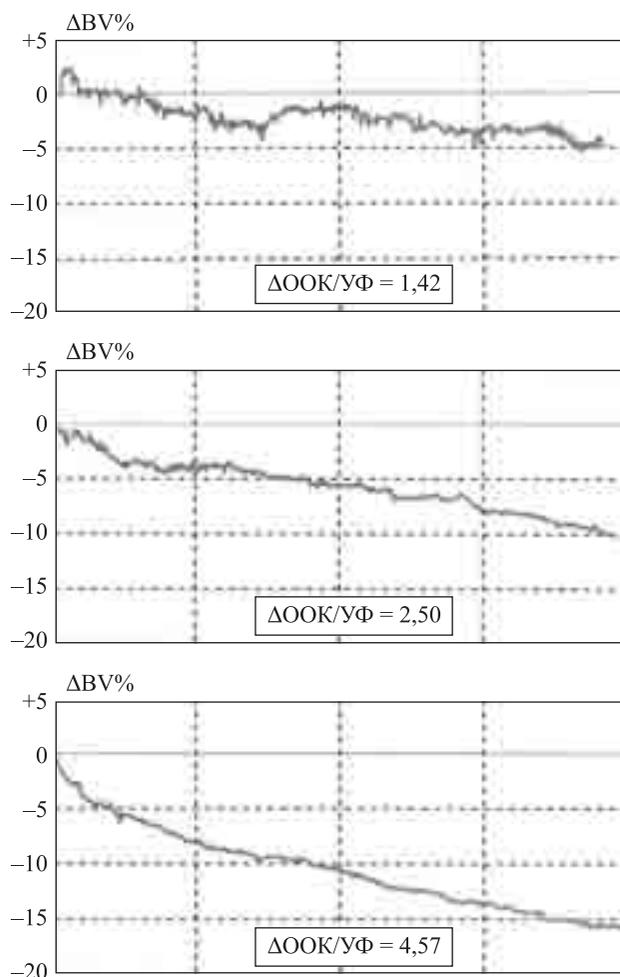


Рис. 1. Динамика показателя ООК и отношения максимального снижения ООК к объему ультрафильтрации по мере приближения к «сухому весу» у пациента с исходной гипергидратацией

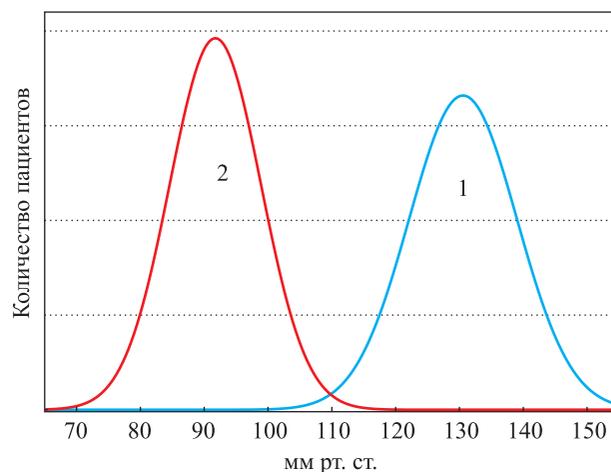


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от величины среднего артериального давления при наличии гипергидратации (1) и после ее устранения (2)

В подгруппе пациентов с минимальными показателями индекса массы ЛЖ ( $80\text{--}109\text{ г/м}^2$ ) величина междуализной гипергидратации никогда не превышала 4,58% массы тела. Характерно, что именно эта подгруппа включала пациентов с максимальным показателем ДООК/УФ, который во многих случаях превышал 6%/литр, а в отдельных наблюдениях достигал 14%/литр. Среднее значение ДООК/УФ в подгруппе составило  $6,78 \pm 1,27\%$ /литр. В то же время в подгруппе пациентов с прогрессирующей ГЛЖ отмечались невысокие показатели ДООК/УФ, лишь у одного из 12 пациентов эпизодически превышавшие 6%/литр (в среднем  $- 4,82 \pm 0,69\%$ /литр;  $p < 0,05$  в сравнении с подгруппой без ГЛЖ). Другими словами, пациенты с хорошим восполнением внутрисосудистого объема, легко переносящие массивную ультрафильтрацию, менее склонны ограничивать потребление жидкости. В таких случаях влияние медперсонала становится особо значимым. Необходимость постоянной работы с пациентами подчеркивается еще одним наблюдением. Среди пациентов второй группы были такие, которым УЗИ миокарда проводилось не реже одного раз в месяц. У таких пациентов наблюдались значимые, более  $20\text{ г/м}^2$ , изменения индекса массы ЛЖ в зависимости от величины междуализной гидратации.

Известно, что перегрузка объемом приводит к концентрической ГЛЖ [11]. Именно такая ГЛЖ наблюдалась у наших пациентов. При этом отмечалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки до  $1,28 \pm 0,08\text{ см}$  и задней стенки ЛЖ – до  $1,25 \pm 0,09$  в тех наблюдениях, когда индекс массы ЛЖ превышал  $110\text{ г/м}^2$ .

## ВЫВОДЫ

1. Объемная перегрузка является основным фактором, определяющим развитие ГЛЖ у пациентов на программном гемодиализе.
2. Даже при отработанном «сухом весе» у пациентов на программном гемодиализе может развиваться ГЛЖ, связанная с избыточной междуализной гипергидратацией.
3. Междуализная прибавка в весе, превышающая 5% массы тела, приводит к прогрессированию ГЛЖ. В то же время, если междуализная гипергидратация ограничивается 4,5% массы тела, ГЛЖ приобретает обратное развитие.
4. Пациенты, для которых характерно адекватное восполнение внутрисосудистого объема на фоне массивной ультрафильтрации, менее склонны ограничивать потребление жидкости. В таких

случаях влияние медперсонала становится особо значимым.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белялов Ф.И.* Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность (обзор) // Кардиология. 2005. № 7. С. 92–96.
2. *Гаврилин В.А., Строков А.Г., Ермоленко А.Е., Остроумов Е.Н.* Внутрисердечная гемодинамика у пациентов в условиях относительной гиперволемии и активной дегидратации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 66–67.
3. *Гаврилин В.А., Строков А.Г., Ермоленко А.Е., Остроумов Е.Н., Ильницкий В.В.* Гипергидратация и сердечно-сосудистая система у больных, находящихся на гемодиализе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2005. № 11. С. 41–45.
4. *Комиссаров К.С.* Влияние методов диализотерапии на состояние левого желудочка сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью // Белорус. мед. журн. 2004. № 3. С. 56–58.
5. *Комиссаров К.С., Пилотович В.С., Курганович С.А., Горюнов А.В.* Особенности диастолической и систолической дисфункции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на различных методах диализотерапии. Актуальные вопросы кардиологии / Под ред. Н.А. Манака. Минск: Лимаприус, 2002. С. 281–283.
6. *Строков А.Г., Терехов В.А.* Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12. № 2. С. 101–105.
7. *Devereux R.B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // Circulation. 1977. Vol. 55. P. 613–618.
8. *Hermen P., Krepel R.W., Nette E. et al.* Variability of relative blood volume during haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. P. 673–679.
9. *Gabrielli D., Kristal B., Katzarski K. et al.* Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration // J. Nephrol. 2009. Vol. 22. P. 232–240.
10. *Luik A.J., Sande F.M., Weideman P. et al.* The influence of increasing dialysis treatment time and reducing dry weight on blood pressure control in haemodialysis patients: a prospective study // Am. J. Nephrol. 2001. Vol. 21. P. 471–478.
11. *Sarnak M.J., Coronado B.E., Greene T. et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency // Clin. Nephrol. 2002. Vol. 57. P. 327–335.
12. *Savage T., Fabbian F., Giles M. et al.* Interdialytic weight gain and 48-h blood pressure in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12. P. 2308–2311.
13. *Wizemann V., Wabel P., Chamney P. et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 1574–1579.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ – ПРЕДИКТОРЫ ДИНАМИКИ КОСТНЫХ ПОТЕРЬ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

*Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Ярошенко Е.Б., Корнилов М.Н., Шмерко Н.П.*

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

Обследовано 24 реципиента (9 женщин и 5 мужчин) в возрасте 18–57 лет через 1–2 и в динамике через 4–18 месяцев после ортотопической трансплантации печени (ОТП). При повторном исследовании минеральная плотность костной ткани (МПК) у 13 реципиентов возросла в среднем на  $14 \pm 10,5\%$  и у 11 снизилась на  $2,51 \pm 2,56\%$ . Увеличение МПК ассоциировалось с нормализацией костного обмена, проявляющейся соответствием степени увеличения маркера формирования остеокальцина и степени повышения маркера резорбции  $\beta$ -кросслапов. Снижение МПК ассоциировалось с ухудшением функции трансплантата, иммуносупрессией глюкокортикоидами, подавлением процесса формирования кости и увеличением процесса костной резорбции.

*Ключевые слова:* ортотопическая трансплантация печени, минеральная плотность костной ткани, костный обмен, биохимические маркеры костного обмена.

## BIOCHEMICAL BONE MARKERS AS PREDICTORS OF BONE LOSSES FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION

*Buzulina V.P., Pronchenko I.A., Yermakova I.P., Yaroshenko E.B., Kornilov M.N., Shmerko N.P.*

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

24 recipients after ortotopic liver transplantation (9 women and 5 men) 18–57 years aged were studied in 1–2 and then through 4–18 months following operation. Bone mineral density (BMD) in repeated estimation in 13 recipients was elevated on  $14 \pm 10,5\%$  and in 11 recipients was decreased on  $2,5 \pm 2,56\%$ . BMD elevation was associated with bone remodelling normalization. BMD lowering followed transplant dysfunction, glucocorticoid therapy, bone resorption increasing and bone formation suppression.

*Key words:* orthotopic liver transplantation, bone mineral density, bone turnover, biochemical bone markers.

Остеопороз – осложнение последней стадии хронических печеночных заболеваний, наблюдаемое у 20–55% пациентов [3, 4, 7, 17]. После успешной ортотопической трансплантации печени (ОТП) в течение 3–6, а по некоторым данным, и 12 месяцев отмечено прогрессивное снижение минеральной плотности кости [2, 6, 8, 15]. В последующем костные потери уменьшаются, и минеральная плот-

ность кости через 12–36 месяцев достигает, как правило, базальных значений, а в некоторых случаях и превышает их [1, 2, 5, 8, 11, 12, 13, 15, 16]. Вместе с тем у значительной части пациентов на протяжении не только первых 2–3, но и последующих лет после ОТП минеральная плотность кости остается сниженной, и у 43–49% реципиентов ОТП выявляется остеопороз [9, 12, 13]. Снижение минеральной

*Статья поступила в редакцию 02.04.10 г.*

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

*Тел.* 8-499-190-24-30, *e-mail:* lab\_transpl\_nii@mail.ru

плотности кости является следствием нарушений процессов костного ремоделирования, однако данные литературы об их характере и выраженности в различные сроки после ОТП противоречивы. Усугубление костных потерь в области поясничных позвонков, наиболее выраженное в первые месяцы после ОТП, связывают главным образом с грубым подавлением формирования кости вследствие приема глюкокортикоидов [2, 10]. Нарушения костного метаболизма в этот период характеризуются, однако, не только снижением маркеров формирования, но и повышением маркеров резорбции кости [5], при этом выраженность костных потерь тесно коррелирует с увеличением маркеров резорбции [2, 9]. Повышение минеральной плотности кости, выявляемое иногда уже через 6 месяцев после ОТП и продолжающееся в последующем (до 36 месяцев), по данным большинства авторов, ассоциируется с постепенным увеличением маркера формирования остеокальцина (ОК) [2, 8, 10, 15]. Результаты гистоморфометрического анализа биоптатов подвздошной кости, взятых через 4–6 месяцев после ОТП, также свидетельствуют о достоверном по сравнению с базальными значениями увеличении параметров костного формирования (объема остеоида и поверхности отложения остеобластов), тогда как число остеокластов, характеризующих процесс резорбции старой кости, остается практически неизменным [10, 15]. Вместе с тем увеличение минеральной плотности кости в области поясничных позвонков через 12–24 месяца после ОТП (по сравнению с предтрансплантационным уровнем) наблюдается также и на фоне достоверного повышения не только маркеров формирования, но и маркеров резорбции кости [1]. При этом увеличение маркеров костного ремоделирования [1], а также маркера формирования ОК [8, 10, 15, 16] ассоциируется с повышением паратиреоидного гормона. Увеличение (выше базальных значений) минеральной плотности кости в области поясничных позвонков через 12–24 месяца после ОТП выявляется также на фоне постепенного снижения до нормы маркера резорбции дезоксиридинолина и стабильно нормальных значений маркера формирования костной щелочной фосфатазы [5]. Динамика минеральной плотности кости после ОТП, как показано большинством исследователей, в значительной степени зависит от ежедневных и кумулятивных доз глюкокортикоидов [2, 9, 10, 16].

Целью нашего исследования явилась оценка особенностей изменения биохимических маркеров процессов ремоделирования костной ткани и их гормональной регуляции у реципиентов с различной динамикой костных потерь после трансплантации печени.

Задачи работы: 1) исследовать биохимические маркеры костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани у реципиентов через 1 месяц и в динамике через 4–18 месяцев после трансплантации печени; 2) провести сравнительный анализ характера и выраженности отклонений биохимических маркеров костного метаболизма в группе реципиентов с положительной и отрицательной динамикой минеральной плотности кости; 3) определить связи между биохимическими маркерами процессов ремоделирования костной ткани и их гормональной регуляции у реципиентов с различной динамикой костных потерь после трансплантации печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 реципиента (19 женщин и 5 мужчин) в сроки от 1 до 18 месяцев после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в динамике дважды (48 наблюдений). У 21 реципиента первое обследование было выполнено в стационарных условиях через 1 месяц после ОТП на фоне удовлетворительной функции трансплантата и стабилизации клинико-лабораторных показателей цитолиза и холестаза. У трех реципиентов первое обследование проведено через 2 месяца после ОТП – в связи с отсроченным восстановлением функции трансплантата у 1 реципиента и осложненным течением госпитального периода у 2 реципиентов. Вторичное обследование проведено всем реципиентам в амбулаторном режиме через 4–18 месяцев после ОТП. При первом и втором обследовании у всех реципиентов измеряли минеральную плотность кости (МПК) в области поясничных позвонков (L2–L4) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы LUNAR (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали как в абсолютных единицах (г/см<sup>2</sup>), так и в виде Т-критерия – кратности стандартных отклонений здоровых (SD) от пика костной массы. В соответствии с рекомендациями ВОЗ снижение Т-критерия МПК менее –2,5 расценивали как наличие остеопороза, а снижение между –2,5 и –1,0 (включительно) – как наличие остеопении.

В сыворотке крови, взятой утром натощак, определяли концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D<sub>3</sub>(25-ОН), маркеров формирования – остеокальцина (ОК) и аминотерминального пропептида проколлагена 1-го типа (АТПК1) и резорбции кости – β-изомеров С-телопептида коллагена 1-го типа, или так называемых β-кросслапов (БКЛ), а также концентрации общего билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). ПТГ, вита-

мин D<sub>3</sub>(25-ОН), ОК, АТППК1 и БКЛ определяли иммунохимическими методами на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche (Германия), а общий билирубин, АЛТ, АСТ и ГГТ – на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи-912» (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 14.0 (США) с использованием корреляционной и вариационной статистики. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

По результатам динамики МПК выделены две группы реципиентов. В 1-ю группу вошли 13 реципиентов (10 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 18 до 57 лет (в среднем 41,9 ± 10,8), у которых прирост МПК в осевом скелете составил более 2%, что по техническим условиям измерения является статистически значимым. Во 2-ю группу вошли 11 реципиентов (9 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 16 до 63 лет (40,9 ± 16,1), у которых прирост МПК был ниже 2% или наблюдалась отрицательная динамика МПК. У 11 реципиентов (46% 1-й группы и 45% 2-й группы) цирроз печени был следствием холестатических и у 13 реципиентов (54% 1-й группы и 55% 2-й группы) – нехолестатических заболеваний печени. Всем реципиентам интраоперационно до реперфузии печеночного трансплантата вводили 500 мг метилпреднизолона («Солу-Медрола»). В последующем доза метилпреднизолона зависела от клинических показаний. В 1-й группе 4 реципиента продолжали получать кортикостероиды в те-

чение всего периода, предшествующего повторному обследованию. У одного реципиента они были включены в схему иммуносупрессивной терапии через 5 месяцев после ОТП (или за 3 месяца до повторного обследования) ввиду возврата основного заболевания. На момент второго обследования 8 реципиентов 1-й группы не получали кортикостероиды, и кумулятивная доза метилпреднизолона, полученная в первые 7 дней после ОТП, не превышала 2,38 г (табл. 1). Во 2-й группе только два реципиента на момент второго обследования не получали кортикостероиды, тогда как у остальных 9 реципиентов они были включены в схему иммуносупрессивной терапии на протяжении всего срока наблюдения. За три месяца до второго обследования у одного реципиента была проведена конверсия такролимуса на циклоспорин в связи с дисфункцией печеночного трансплантата и длительным повышением температуры до 38–39 °С (табл. 2). Три реципиента (1 реципиент 1-й группы и 2 реципиента 2-й группы) длительное время получали кортикостероиды до трансплантации печени. Между первым и вторым обследованием все пациенты получали комбинированный препарат «Кальций D<sub>3</sub>-Никомед» (1000 мг карбоната кальция и 400 ЕД витамина D<sub>3</sub>). Клиническая характеристика групп обследованных реципиентов, схемы иммуносупрессии и сроки обследования представлены в табл. 1 и 2, а биохимические данные, характеризующие функциональное состояние печеночного трансплантата у реципиентов обеих групп, – в табл. 3 и 4.

Таблица 1

**Клинические данные реципиентов 1-й группы**

№ реципиента	Пол	Диагноз	Срок после ОТП (мес.)		Возраст (годы)	Схема иммуносупрессии		Доза стероидов (г)	
			1-е обл.	2-е обл.		1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	жен.	1	1	9	37	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,167	2,647
2	жен.	2	1	10	34	FK + Cc	FK	2,025	–
3	жен.	2	1	8	37	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	8,598	11,334
4	жен.	2	1	10	45	FK + Cc	FK	2,380	–
5	муж.	2	1	7	47	FK + Cc	FK + Cc	0,875	–
6	жен.	3	1	12	55	FK + Cc	FK + Cc	0,750	–
7	жен.	3	1	8	57	FK + Cc	FK + Cc + Pz	0,875	1,236
8	жен.	3	1	9	36	FK + Cc + Pz	FK + Pz	1,235	3,155
9	жен.	3	1	18	42	FK + Cc	FK + Cc	0,750	–
10	жен.	3	1	10	54	FK + Cc	FK + Cc	0,825	–
11	жен.	3	1	5	49	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,030	1,510
12	муж.	4	1	15	34	FK + Cc	FK + Cc	0,750	–
13	муж.	5	1	9	18	FK + Cc + Pz	FK	1,250	–

Здесь и далее: FK – такролимус, Cc – селлсепт, Pz – метилпреднизолон; 1 – гепатит токсической этиологии, 2 – вирусные гепатиты, 3 – первичный билиарный цирроз, 4 – болезнь Бадда–Киари, 5 – болезнь Вильсона–Коновалова, 6 – карцинома, 7 – аутоиммунный гепатит, 8 – первичный склерозирующий холангит.

Таблица 2

**Клинические данные реципиентов 2-й группы**

№ реципиента	Пол	Диагноз	Срок поле ОТП (мес.)		Возраст (годы)	Схема иммуносупрессии		Доза стероидов (г)	
			1-е обл.	2-е обл.		1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	муж.	1	1	9	57	FK + Pz	FK + Pz	1,975	3,663
2	жен.	3	1	13	47	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	0,732	2,982
3	жен.	3	1	5	54	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,150	1,750
4	жен.	3	2	4	44	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	16,098	17,220
5	жен.	3	1	4	47	FK + Cc + Pz	FK + Cc + Pz	1,812	2,580
6	муж.	8	1	7	28	FK + Pz	FK + Cc + Pz (CyA)	0,422	1,944
7	жен.	4	1	7	22	FK + Cc + Pz	FK + Pz	3,943	5,885
8	жен.	6	2	14	50	FK	FK	0,750	–
9	жен.	6	2	7	63	FK	FK	0,750	–
10	жен.	7	1	12	22	FK + Cc + Pz	FK + Pz	44,520	50,070
11	жен.	5	1	8	16	FK + Cc + Pz	FK + Pz	0,750	7,264

Таблица 3

**Некоторые биохимические показатели функции печени у реципиентов 1-й группы при первом и втором обследовании (индивидуальные данные)**

№ реципиента	АЛТ норма (5–40 U/l)		АСТ норма (0–40 U/l)		Билирубин общий норма (5–20 мкмоль/л)		ГГТ норма (11–49 U/l)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	15,5	14,00	9,70	17,90	26,29	6,00	91,70	24,70
2	12,8	11,10	14,00	22,20	15,57	14,53	384,30	39,20
3	83,50	22,00	18,40	16,00	16,65	22,94	92,00	14,70
4	21,30	196,90	26,70	131,30	19,01	19,42	191,90	129,30
5	23,90	13,50	20,10	13,80	16,51	25,09	44,40	8,40
6	12,40	18,00	27,30	20,30	32,10	14,71	31,30	19,50
7	57,50	32,90	45,00	17,40	98,21	14,71	287,30	48,20
8	21,80	39,80	12,00	37,30	15,19	12,70	67,20	32,20
9	19,60	27,20	18,30	30,60	21,82	16,88	167,10	58,20
10	22,50	21,60	24,50	19,90	33,63	21,61	120,00	33,00
11	14,20	11,00	15,60	16,80	7,33	7,17	48,80	22,60
12	16,40	23,10	14,90	19,60	13,95	17,63	95,70	30,10
13	21,90	27,30	23,50	30,70	16,66	24,51	47,00	14,20
<b>среднее</b>	<b>26,40</b>	<b>35,26</b>	<b>20,76</b>	<b>30,29</b>	<b>25,60</b>	<b>16,76</b>	<b>128,36</b>	<b>36,48</b>
<b>± ст. откл.</b>	<b>20,63</b>	<b>49,31</b>	<b>9,15</b>	<b>31,11</b>	<b>23,01</b>	<b>6,03</b>	<b>105,38</b>	<b>31,20</b>

Таблица 4

**Некоторые биохимические показатели функции печени у реципиентов 2-й группы при первом и втором обследовании (индивидуальные данные)**

№ реципиента	АЛТ норма (5–40 U/l)		АСТ норма (0–40 U/l)		Билирубин общий норма (5–20 мкмоль/л)		ГГТ норма (11–49 U/l)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	15,50	18,60	13,80	31,20	10,84	17,53	59,40	30,50
2	47,10	33,40	19,00	19,70	13,32	7,78	48,00	53,20
3	31,20	54,30	12,90	59,20	30,30	33,24	37,78	168,90
4	65,30	229,00	66,20	266,00	45,01	27,14	112,10	305,00

Окончание таблицы 4

№ реципиента	АЛТ норма (5–40 U/l)		АСТ норма (0–40 U/l)		Билирубин общий норма (5–20 мкмоль/л)		ГГТ норма (11–49 U/l)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
5	50,30	42,20	47,60	25,20	10,26	12,87	135,10	77,60
6	99,20	332,10	36,90	362,90	8,78	21,38	69,20	121,90
7	22,50	25,20	30,00	25,00	9,85	10,51	40,20	36,00
8	15,50	21,90	28,90	38,10	17,21	5,06	111,90	79,30
9	26,40	29,90	18,30	22,70	25,14	12,90	41,40	9,70
10	107,60	708,00	72,40	406,00	33,35	36,96	138,60	1081,20
11	27,50	128,60	17,30	41,30	16,39	15,98	128,80	27,90
<b>среднее</b>	<b>46,19</b>	<b>147,56</b>	<b>33,02</b>	<b>117,93</b>	<b>20,04</b>	<b>18,30</b>	<b>83,86</b>	<b>181,01</b>
<b>± ст. откл</b>	<b>32,20</b>	<b>211,94</b>	<b>20,83</b>	<b>149,69</b>	<b>11,87</b>	<b>10,34</b>	<b>41,42</b>	<b>310,35</b>

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных денситометрии осевого скелета (табл. 6 и 8) показал, что через 1 месяц после трансплантации печени снижение МПК различной степени выраженности имело место у 16 из 24 реципиентов ОТП (66,7%). При этом остеопороз (Т-критерий  $-3,94 \pm 0,87$ ) в 1-й группе наблюдался у 7 (53,8%), а во 2-й группе (Т-критерий  $-3,07 \pm 0,75$ ) – у 3 реципиентов (27,3%). Остеопения выявлена у 1 реципиента 1-й группы (Т-критерий  $-1,70$ ) и у 5 реципиентов 2-й группы (Т-критерий  $-1,57 \pm 0,45$ ). Нормальные величины МПК отмечены у 5 реципиентов 1-й группы (Т-критерий  $-0,72 \pm 0,38$ ) и у 3 реципиентов 2-й группы (Т-критерий  $-0,27 \pm 0,66$ ) (табл. 6 и 8). Через 1 месяц после ОТП нарушения костного обмена у реципиентов 1-й группы характеризовались достоверным увеличением по сравнению

со здоровыми как маркера резорбции БКЛ ( $p = 0,0001$ ), так и обоих маркеров формирования кости ОК ( $p = 0,046$ ) и АТППК1 ( $p = 0,002$ ). У реципиентов 2-й группы достоверное увеличение маркера резорбции БКЛ ( $p = 0,001$ ) сочеталось с повышением только одного маркера формирования кости АТППК1 ( $p = 0,01$ ), тогда как ОК оказался достоверно ниже ( $p = 0,011$ ) не только значений реципиентов 1-й группы, но и референсных значений (табл. 9). Уровень ПТГ у реципиентов обеих групп в среднем не отличался от величин у здоровых людей, однако у 2 реципиентов 1-й группы и 2 реципиентов 2-й группы ПТГ был умеренно повышен. Гиперпаратиреоз у двух реципиентов сочетался с низкими и у двух других – с нормальными величинами одного из основных регуляторов костного ремоделирования – витамина  $D_3(25\text{-OH})$  (табл. 5 и 7).

Таблица 5

### Биохимические маркеры процессов ремоделирования кости и их гормональной регуляции в различные сроки после ОТП у реципиентов 1-й группы (индивидуальные данные)

№ реципиента	ПТГ норма (15–65 нг/мл)		Витамин $D_3$ норма (20–40 нг/мл)		БКЛ норма (0,01–0,5 нг/мл)		ОК норма (11–43 нг/мл)		АТППК1* (нг/мл)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	19,12	46,51	13,56	25,03	1,340	0,397	24,93	37,76	277,60	147,50
2	42,09	95,48	29,60	27,30	1,400	0,646	102,20	59,86	309,70	235,90
3	37,82	45,62	11,91	23,49	0,628	0,070	11,91	10,95	29,13	24,21
4	36,97	46,97	32,37	16,61	1,490	0,827	34,04	72,31	681,30	286,50
5	29,57	38,52	33,40	21,97	0,848	0,304	64,30	35,32	151,80	57,40
6	24,04	31,58	20,69	20,52	1,170	0,962	76,79	60,26	245,00	98,67
7	64,09	47,74	21,40	26,70	1,800	0,204	40,21	16,93	224,60	17,21
8	119,20	100,30	20,64	16,47	1,580	0,818	48,33	70,13	81,47	262,80
9	36,88	49,86	19,26	32,20	0,430	0,197	70,64	13,04	нет	21,37
10	76,97	232,00	13,52	12,14	1,570	1,120	249,90	91,24	519,50	217,10
11	20,24	76,40	37,43	20,75	0,432	0,082	30,44	29,42	177,60	43,57
12	27,57	77,57	23,90	21,60	0,763	0,605	36,84	31,74	152,30	100,40
13	47,10	133,90	17,26	17,87	0,864	1,900	60,28	245,50	249,00	739,00

\* Здесь и далее: величины нормальных значений АТППК1 у женщин: 15–73 нг/мл; у мужчин в возрасте 19–30 лет: 22–120 нг/мл; у мужчин старше 30 лет: 14–85 нг/мл.

Таблица 6

**Минеральная плотность кости и % изменения МПК по сравнению с 1-м обследованием в различные сроки после ОТП у реципиентов 1-й группы**

№ реципиента	1-е обследование			2-е обследование			
	МПК г/см <sup>2</sup>	T-критерий	Характеристика МПК	МПК г/см <sup>2</sup>	T-критерий	% изменения МПК	Характеристика BMD
1	1,171	-0,20	норма	1,246	0,40	+6,40	норма
2	1,078	-1,00	норма	1,231	0,30	+14,19	норма
3	0,851	-2,90	остеопороз	0,914	-2,40	+7,40	остеопения
4	0,831	-3,10	остеопороз	0,936	-2,20	+12,64	остеопения
5	1,040	-1,70	остеопения	1,085	-1,30	+4,33	остеопения
6	0,771	-3,60	остеопороз	0,849	-2,90	+10,12	остеопороз
7	0,653	-4,60	остеопороз	0,894	-2,50	+36,91	остеопения
8	1,150	-0,40	норма	1,236	0,30	+7,48	норма
9	1,082	-1,00	норма	1,291	0,80	+19,32	норма
10	0,597	-5,00	остеопороз	0,795	-3,40	+33,17	остеопороз
11	0,612	-4,90	остеопороз	0,654	-4,60	+6,86	остеопороз
12	1,125	-1,00	норма	1,187	-0,40	+5,51	норма
13	0,822	-3,50	остеопороз	0,978	-2,20	+18,98	остеопения

Таблица 7

**Биохимические маркеры процессов ремоделирования кости и их гормональной регуляции в различные сроки после ОТП у реципиентов 2-й группы (индивидуальные данные)**

№ реципиента	ПТГ норма (15–65 нг/мл)		Витамин D <sub>3</sub> норма (20–40 нг/мл)		БКЛ норма (0,01–0,5 нг/мл)		ОК норма (11–43 нг/мл)		АТППК1 (нг/мл)	
	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.	1-е обл.	2-е обл.
1	36,65	43,97	10,80	23,57	0,800	0,444	12,32	26,57	92,14	55,34
2	71,38	46,78	14,49	25,79	0,753	0,081	28,60	18,10	137,40	23,16
3	45,23	30,25	33,59	9,90	0,451	0,988	14,84	9,90	72,10	163,60
4	10,71	34,98	45,98	19,55	0,508	0,296	13,55	16,39	95,96	76,46
5	27,40	34,78	34,11	19,99	0,585	0,554	10,09	6,99	31,48	12,93
6	81,61	67,62	30,35	24,10	0,384	0,628	9,79	46,86	78,89	183,20
7	17,59	55,98	16,47	36,95	0,918	1,120	13,44	27,70	83,64	165,10
8	35,53	48,87	22,11	16,28	0,873	0,497	46,81	25,26	130,00	50,82
9	44,81	34,76	27,16	11,53	0,957	1,550	16,49	47,85	302,30	258,20
10	62,66	89,80	24,80	19,19	1,520	0,657	9,74	48,78	33,57	122,70
11	15,87	60,16	28,70	11,27	1,480	1,050	18,00	8,27	169,20	35,05

Таблица 8

**Минеральная плотность кости и % изменения МПК по сравнению с 1-м обследованием в различные сроки после ОТП у реципиентов 2-й группы**

№ реципиента	1-е обследование			2-е обследование			
	МПК г/см <sup>2</sup>	T-критерий	Характеристика МПК	МПК г/см <sup>2</sup>	T-критерий	% изменения МПК	Характеристика BMD
1	1,163	-0,60	норма	1,139	-0,80	-2,06	норма
2	1,002	-1,60	остеопения	0,957	-2,00	-4,49	остеопения
3	0,737	-3,90	остеопороз	0,734	-3,90	-0,41	остеопороз
4	1,013	-1,60	остеопения	0,987	-1,80	-2,57	остеопения
5	0,888	-2,60	остеопороз	0,840	-3,00	-5,41	остеопороз

Окончание таблицы 8

№ реципиента	1-е обследование			2-е обследование			
	МПК г/см <sup>2</sup>	Т-критерий	Характеристика МПК	МПК г/см <sup>2</sup>	Т-критерий	% изменения МПК	Характеристика BMD
6	0,989	-2,10	остеопения	0,957	-2,40	-3,20	остеопороз
7	1,083	-1,00	остеопения	1,067	-1,10	-1,48	остеопения
8	1,257	0,50	норма	1,183	-0,10	-5,89	норма
9	0,927	-2,30	остеопения	0,894	-2,50	-3,56	остеопороз
10	0,808	-3,30	остеопороз	0,783	-3,50	-3,19	остеопороз
11	1,115	-0,70	норма	1,064	-1,10	-4,57	остеопения

Таблица 9

**Биохимические маркеры процессов ремоделирования костной ткани и гормональной регуляции у реципиентов 1-й и 2-й групп при 1-м и 2-м обследованиях (M ± δ)**

№ групп	№ обследования	ПТГ	Витамин D <sub>3</sub>	БКЛ	ОК	АТППК1
1-я	1	44,7 ± 27,9	22,7 ± 8,2	1,10 ± 0,46 <sup>+</sup>	65,4 ± 60,6 <sup>**+</sup>	258 ± 182 <sup>**+</sup>
	2	78,6 ± 54,8 <sup>*+</sup>	21,7 ± 5,3 <sup>+</sup>	0,62 ± 0,51 <sup>**</sup>	59,5 ± 61,2	173 ± 195 <sup>+</sup>
2-я	1	40,8 ± 23,2	26,2 ± 10,1	0,84 ± 0,38 <sup>+</sup>	17,6 ± 11,1 <sup>+</sup>	111 ± 76 <sup>+</sup>
	2	49,8 ± 17,8	19,8 ± 7,8 <sup>+</sup>	0,71 ± 0,42 <sup>+</sup>	25,7 ± 15,9	104 ± 79 <sup>+</sup>

\* – различие достоверно по сравнению с 1-м обследованием; \*\* – различие достоверно по сравнению со 2-й группой; + – различие достоверно по сравнению со здоровыми.

В обеих группах выраженность костных потерь через 1 месяц после ОТП (табл. 6 и 8) не зависела ни от уровня ПТГ (при высоких значениях ПТГ наблюдались и нормальные значения МПК), ни от выраженности изменений биохимических маркеров ремоделирования костной ткани (табл. 5 и 7). Между величинами минеральной плотности кости, биохимическими маркерами ремоделирования костной ткани и маркерами гормональной регуляции костного обмена ни в 1-й, ни во 2-й группе при обследовании через 1 месяц после ОТП каких-либо достоверных корреляций не выявлено.

При повторном исследовании у реципиентов 1-й группы МПК увеличилась в среднем на 14,1 ± 10,5% (от +4,33 до +36,9%) (табл. 6). При этом только у 3 реципиентов (23,1%) снижение МПК характеризовалось как остеопороз (Т-критерий -3,63 ± 0,87) и у 4 – как остеопения (Т-критерий -2,12 ± 0,47). Нормальные значения МПК сохранялись у 5 реципиентов (Т-критерий 0,28 ± 0,43) (табл. 6). Прирост МПК ассоциировался с достоверным (p = 0,02) снижением БКЛ на 43,0%, однако в среднем БКЛ, как и маркеры формирования ОК и АТППК1, оставались выше нормы (табл. 9). Если маркер резорбции БКЛ снижался у 12 из 13 реципиентов, то изменения индивидуальных значений маркеров формирования ОК и АТППК1 различались как по направленности, так и по степени выраженности (табл. 5). Уровень ПТГ по сравнению с первым обследованием повысился на 93,5% (p = 0,062) и в среднем был достоверно

но выше, а уровень витамина D<sub>3</sub>(25-ОН) достоверно ниже значений у здоровых (табл. 9). Гиперпаратиреоз и снижение витамина D<sub>3</sub>(25-ОН) выявлялось у 50% реципиентов (табл. 5). У реципиентов 2-й группы при повторном обследовании МПК снизилась в среднем на 2,51 ± 2,56% (от -0,41 до -5,89%) (табл. 8). При этом остеопороз (Т-критерий -3,02 ± 0,61) выявлялся уже у 5 реципиентов (45,5%), а количество реципиентов с нормальной МПК (Т-критерий -0,45 ± 0,49) снизилось с 27,3 до 18,2% (табл. 8). Снижение МПК сочеталось с разнонаправленными изменениями как маркеров формирования и резорбции кости, так и регулирующих их гормонов (табл. 7 и 9). В среднем величины БКЛ и АТППК1 оставались достоверно и в той же степени, что и при первом обследовании, повышенными. Уровень ОК увеличился на 63,1% и в среднем оказался в пределах нормальных значений. Однако у 5 из 11 реципиентов (45,6%) ОК оставался сниженным. Уровень ПТГ находился в среднем в пределах нормальных величин, в то время как уровень витамина D<sub>3</sub>(25-ОН) был достоверно ниже (p = 0,054) (табл. 9).

При втором обследовании в 1-й группе выявлены отрицательные корреляции между витамином D<sub>3</sub>(25-ОН) и ПТГ (r = -0,601; p = 0,03) и витамином D<sub>3</sub>(25-ОН) и БКЛ (r = -0,601; p = 0,03), а также положительная корреляция между ПТГ и БКЛ (r = 0,572; p = 0,041). Отмечена тесная связь между маркерами формирования ОК и АТППК1 (r = 0,97; p = 0,0001) и

маркером формирования ОК и маркером резорбции БКЛ ( $r = 0,931$ ;  $p = 0,0001$ ). У реципиентов 2-й группы выявлены положительные корреляции между ОК и АТППК1 ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,024$ ) и между АТППК1 и БКЛ ( $r = 0,718$ ;  $p = 0,013$ ), а также между ПТГ и кумулятивной дозой метилпреднизолона ( $r = 0,684$ ;  $p = 0,042$ ). Каких-либо корреляций МПК с биохимическими маркерами ремоделирования костной ткани и регулирующими их гормонами у реципиентов как 1-й, так и 2-й группы не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При повторном денситометрическом обследовании, выполненном через 4–18 месяцев после трансплантации печени, у 13 реципиентов выявлена положительная динамика изменения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (область L2–L4), тогда как у 11 реципиентов наблюдалось дальнейшее ее снижение. В литературе нам удалось найти только две работы, в которых также описаны группы реципиентов с различной динамикой изменения МПК после ОТП [8, 11]. Так, Floreani et al. (2001) наблюдали повышение МПК на 7–61% через 24 месяца после ОТП только у 6 из 23 реципиентов по сравнению с ее значениями, полученными через 3 месяца после ОТП, в то время как у остальных реципиентов МПК либо существенно не менялась, либо снижалась [8]. В большом проспективном исследовании Guichelaar et al. (2006) показали, что через 4 месяца после пересадки печени МПК повышалась на 1–5% по сравнению с исходными значениями только у 32 из 360 реципиентов (13,2%), у 8 реципиентов (4,6%) она оставалась стабильной, и у подавляющего большинства наблюдалось дальнейшее снижение МПК [11]. Однако причины различной динамики МПК у реципиентов ОТП авторы этих работ, к сожалению, не рассматривают.

Анализ возможных факторов риска костных потерь свидетельствует о том, что в настоящем исследовании обе группы реципиентов ОТП существенно не различались по половому и возрастному составу, по этиологии основного заболевания печени, по срокам повторного обследования, а также по степени снижения минеральной плотности кости при первом обследовании. Однако 9 реципиентов 2-й группы на протяжении всего срока, предшествующего второму обследованию, принимали глюкокортикоиды, и кумулятивные дозы метилпреднизолона ( $10,4 \pm 15,6$  г) к моменту повторного измерения МПК во 2-й группе существенно отличались от таковых в 1-й группе ( $4,0 \pm 4,2$  г). Известно, что глюкокортикоиды, подавляя костное формирование и активизируя костную резорбцию, играют существенную роль в снижении минеральной плотности кости [9,

11, 16, 18]. Вместе с тем каких-либо достоверных корреляций между выраженностью костных потерь (МПК) и кумулятивными дозами метилпреднизолона в настоящей работе выявить не удалось. Обращает на себя внимание, однако, тот факт, что у 6 реципиентов 2-й группы при повторном обследовании наблюдалась печеночно-клеточная недостаточность (повышение АЛТ, АСТ и ГГТ на 219, 257 и 116% соответственно) (табл. 4), потребовавшая введения в схему иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидов или увеличения их дозы. Следовательно, не только массивная глюкокортикоидная терапия, но и нестабильная функция трансплантата могли явиться основными причинами увеличения костных потерь у реципиентов 2-й группы.

В обеих группах реципиентов ОТП особенности динамики минеральной плотности костной ткани ассоциировались с некоторыми особенностями нарушения костного метаболизма. Полученные нами данные показали, что через 1 месяц после ОТП практически у всех обследуемых реципиентов наблюдалось значительное усиление костной резорбции (увеличение БКЛ приблизительно в 3,5 раза). У 7 из 13 реципиентов 1-й группы повышение БКЛ сочеталось с повышением и двух маркеров формирования (ОК и АТППК1), что указывало на однонаправленное усиление процессов ремоделирования кости и позволяло говорить об ускорении костного обмена. У остальных 6 реципиентов 1-й группы и у всех реципиентов 2-й группы имело место изолированное увеличение маркера резорбции БКЛ, которое у реципиентов 1-й группы сочеталось с нормальными, а у реципиентов 2-й группы – либо с нормальными, либо даже со сниженными величинами маркера формирования ОК. Таким образом, через 1 месяц после ОТП у половины реципиентов 1-й группы и у всех реципиентов 2-й группы наблюдалось подавление процесса формирования кости и разобщение процессов ремоделирования костной ткани. Резкое подавление процесса формирования кости (снижение ОК) на фоне ускоренного процесса костной резорбции явилось, по-видимому, предпосылкой дальнейшего снижения костной массы у реципиентов 2-й группы. Однако механизмы грубых нарушений процессов костного метаболизма, имеющих место через 1 месяц после ОТП, остались неустановленными и нуждаются в дальнейшем исследовании. Снижение ОК, выявляемое у реципиентов через 1 месяц после пересадки печени, могло быть отражением грубого подавления этого маркера формирования у пациентов с циррозом печени в период, предшествующий операции, однако механизмы такого подавления также не установлены [3].

Уменьшение костных потерь, отмеченное при повторном обследовании у реципиентов 1-й группы, ассоциировалось с замедлением процесса костной

резорбции (превышение БКЛ уровня нормы снизилось с 266 до 106%,  $p = 0,001$ ), которое сочеталось лишь с незначительным замедлением ускоренного процесса костного формирования (превышение ОК уровня нормы снизилось со 133 до 112%). При этом у 6 реципиентов 1-й группы наблюдалась нормализация процессов костного ремоделирования. Кроме того, в 1-й группе выявились увеличение частоты гиперпаратиреоза, обусловленного, по-видимому, некоторым дефицитом витамина  $D_3(25\text{-OH})$ , а также отсутствующие при первом обследовании закономерные взаимосвязи между биохимическими маркерами ремоделирования костной ткани и обоими регулирующими костный обмен гормонами. Таким образом, уменьшение костных потерь у половины реципиентов 1-й группы имело место на фоне нормализации костного обмена, а у другой половины – на фоне замедления ускоренного костного обмена. При этом степень усиления обоих процессов ремоделирования кости оказалась приблизительно одинаковой и, по-видимому, в значительной мере зависела от степени повышения ПТГ (отрицательная корреляция между БКЛ и ПТГ). У реципиентов 2-й группы увеличение костных потерь в осевом скелете наблюдалось, как и при первом обследовании, на фоне разобщения процессов костного ремоделирования, при котором ускорение процесса резорбции кости ассоциировалось с подавлением в той или иной степени процесса формирования (у 5 из 11 реципиентов значения ОК оставались ниже нормальных величин и у 6 были нормальными). Причиной разобщения процессов костного ремоделирования у реципиентов 2-й группы, являющиеся, по-видимому, более массивные кумулятивные дозы метилпреднизолона (см. выше). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования авторов, отмечающих увеличение костных потерь на фоне разобщения процессов костного ремоделирования [2, 5] и их уменьшение на фоне не только нормализации костного обмена [5], но и ускоренного костного обмена, обусловленного повышенной секрецией ПТГ [1]. Вместе с тем, по данным других авторов, уменьшение костных потерь ассоциировалось только с увеличением маркеров формирования при стабильных значениях маркера резорбции кости [10, 14, 18]. Таким образом, в литературе отсутствует единое мнение о характере и механизмах нарушений биохимических маркеров костного обмена, а также об их динамике, определяющей изменение МПК в первые годы после ОТП. В этой связи представляется целесообразным в раннем периоде (через 1 месяц) после ОТП использовать индивидуальный подход в решении выбора препаратов, воздействующих на процессы ремоделирования костной ткани, на основе анализа данных определения маркеров костного обмена и их гормональной регуляции.

## ВЫВОДЫ

1. Через 1 месяц после ОТП повышение маркера резорбции кости БКЛ отмечено у абсолютного большинства реципиентов, в то время как повышение маркера формирования кости ОК – только у 7 из 24 реципиентов.
2. Увеличение минеральной плотности кости через 5–18 месяцев после первого обследования наблюдалось у реципиентов с удовлетворительной функцией трансплантированной печени на фоне либо нормализации (у 6 реципиентов), либо замедления (у 7 реципиентов) костного обмена, при котором степень ускорения процесса формирования (степень повышения маркера формирования кости ОК) становится более адекватной степени ускорения процесса костной резорбции (степени повышения маркера резорбции БКЛ). Степень ускорения процессов костного ремоделирования у пациентов этой группы связана со степенью снижения витамина  $D_3(OH\text{-}D_3)$  и выраженностью гиперпаратиреоза.
3. Снижение минеральной плотности кости через 4–14 месяцев после первого обследования наблюдалось у реципиентов с нестабильной функцией трансплантата или возвратом основного заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и ассоциировалось с подавлением процесса формирования кости на фоне ускоренного процесса костной резорбции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Atamaz F., Hepculer S., Akuldiz M., Karasu Z.* Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation // *Osteoporosis. Int.* 2006. Vol. 17. P. 942–949.
2. *Bjoro K., Brandsaeter B., Wiencke K. et al.* Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 38. P. 320–327.
3. *Collier J.* Bone disorders in chronic liver disease // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. P. 1271–1278.
4. *Crawford B.A.L., Kam C., Donaghy A.J., McCaughan G.W.* The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis // *Osteoporosis. Int.* 2003. Vol. 14. P. 987–994.
5. *Crawford B.A.L., Kam C., Pavlovic J., Byth K. et al.* Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. P. 239–248.
6. *Compston J.E.* Osteoporosis after liver transplantation // *Liver. Transpl.* 2003. Vol. 9. P. 321–330.
7. *Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J., Curry M.P., Hegarty J.E.* Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease // *Calcif. Tissue. Intern.* 1999. Vol. 64. P. 295–300.

8. *Floreani A., Mega A., Tizian L., Burra P. et al.* Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. P. 749–754.
9. *Giannini S., Nobile M., Ciuffreda M., Iemmo R.M. et al.* Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation // *Osteoporos. Int.* 2000. Vol. 11. P. 417–424.
10. *Guichelaar M.M.J., Malinchoc M., Sibonga J. et al.* Immunosuppression and other posttransplant effects of bone metabolism // *Liver. Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 638–647.
11. *Guichelaar M.M.J., Kendall R., Malinchoc M., Hay J.E. et al.* Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors // *Liver Transplantation.* 2006. Vol. 12. P. 1390–1402.
12. *Hamburg S.M., Piers D.A., van den Berg A.P. et al.* Bone mineral density in long term after liver transplantation // *Osteoporos. Int.* 2000. Vol. 11. P. 600–606.
13. *de Kroon L., Drent G., van den Berg A.P., Haagsma E.B.* Current health status of patients who have survived for more 15 years after liver transplantation // *The Netherlands Journal of Medicine.* 2007. Vol. 65. P. 252–258.
14. *McDonald J.A., Dunstan C.R., Dilworth P., Sherbon K. et al.* Bone loss after liver transplantation // *Hepatology.* 1991. Vol. 14. P. 50–55.
15. *Monegal A., Navasa M., Guanabens N., Peris P. et al.* Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal disorders and histomorphometric characteristics // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. P. 484–492.
16. *Monegal A., Navasa M., Guanabens N., Peris P. et al.* Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A // *Calcif. Tissue. Int.* 2001. Vol. 68. P. 83–86.
17. *Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghi G., Achemlal L. et al.* Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // *J. Bone. Miner. Metab.* 2008. Vol. 26. P. 379–384.
18. *Vedi S., Greer S., Skingle S.J., Garrahan N.J. et al.* Mechanism of bone loss after liver transplantation: a histomorphometric analysis // *J. Bone. Miner. Res.* 1999. Vol. 14. P. 281–287.

## НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ С ИСХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ

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

<sup>1</sup> ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра гастроэнтерологии и диетологии

В статье представлены предварительные результаты комплексного клинико-психологического исследования больных с аутоиммунными заболеваниями печени в состоянии цирроза, ожидающих трансплантации печени. В статье приводятся данные о роли тревоги в сочетании с другими эмоционально аффективными расстройствами, механизмов психологической защиты в сочетании с копинг-стратегиями стресс-преодолевающего поведения в состоянии болезни и их участие в формировании клинической картины заболевания. Рассматривается необходимость проведения дифференциальной диагностики указанной патологии с использованием современных экспериментально-психологических методов в связи с дальнейшим построением психологической помощи больным с аутоиммунными заболеваниями печени.

*Ключевые слова:* психологические исследования в гепатологии, психика и цирроз печени, аутоиммунные заболевания печени и личность больного.

## SOME THEORETICAL ASPECTS OF COMPLEX CLINICAL-PSYCHOLOGICAL INVESTIGATION OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE LIVER DISEASES IN CIRRHOTIC STAGE BEFORE LIVER TRANSPLANTATION

Gerasimova O.A.<sup>1</sup>, Mikhaylichenko T.G.<sup>1</sup>, Zherebtsov F.K.<sup>1</sup>, Raykchelson K.L.<sup>2</sup>, Mitelglik U.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Scientist Centre for Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg

<sup>2</sup> Medicine Postgraduate Academy, Saint Petersburg

This article presents preliminary results of complex clinical-psychological investigation of patients with autoimmune liver diseases with cirrhosis waiting for liver transplant. The data discussed defense role of anxiety combined with other emotional affective disorders, psychological mechanisms in combination with coping strategies of stress-overcoming behavior in the state of disease and their involvement in formation of the clinical picture of the disease. It considers the need for differential diagnosis of the pathology using modern experimental-psychological methods in connection with further building of psychological aid to patients with autoimmune liver diseases.

*Key words:* psychological investigation in hepatology, psyche and liver cirrhosis, autoimmune liver diseases and patient's personality.

Статья поступила в редакцию 14.02.10 г.

**Контакты:** Герасимова Ольга Анатольевна, вед. науч. сотр. группы клинической трансплантации и сосудистой хирургии.

**Тел.:** (812) 596-90-96 (раб., факс), 8-952-235-44-78 (моб.), **e-mail:** ren321@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания – это класс разнообразных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие патологической выработки аутоиммунных антител или размножения аутоагрессивных клонов киллерных клеток против здоровых тканей организма, приводящих к повреждению и разрушению нормальных тканей вследствие аутоиммунного воспаления. К аутоиммунным заболеваниям печени традиционно относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Общими симптомами являются повышенная утомляемость, слабость, кожный зуд, который в терминальной стадии болезни может быть нестерпимым, не поддающимся медикаментозной коррекции. Показания к трансплантации возникают в терминальной стадии заболевания [12]. Критерии отбора на трансплантацию печени при таких заболеваниях хорошо известны и используются в практике [13]. В целом качество жизни у больных с аутоиммунными заболеваниями значительно выше после трансплантации, чем до нее, хотя иногда симптомы кожного зуда, повышенной утомляемости и слабости могут сохраняться [14, 15].

Несмотря на то что доля аутоиммунных заболеваний печени по сравнению с вирусными или алкогольными болезнями относительно невелика (для АИГ – 50–200 случаев на 1 млн населения, для ПБЦ – 40–150, ПСХ – 20–70), истинная распространенность этих заболеваний, особенно в России, больше, что связано с отсутствием статистического учета аутоиммунных заболеваний печени, недостаточными диагностическими возможностями медицинских учреждений [1]. По современным литературным данным, психологические исследования направлены главным образом на изучение качества жизни и определение психического состояния пациентов с циррозом печени [16]. Следует отметить, что проведенные ранее исследования были реализованы на группе больных вирусным гепатитом, в том числе и на фоне алкогольной болезни печени [17]. Сведениями о комплексных клиничко-психологических исследованиях больных с аутоиммунными заболеваниями печени авторы не располагают.

Поскольку в листе ожидания трансплантации печени РНЦРХТ в последние годы наблюдаются до 25–40% больных с аутоиммунными болезнями печени [2], комплексное клиничко-психологическое обследование представляется очень важным элементом амбулаторного этапа наблюдения больных в листе ожидания.

В терминальной стадии заболевания одним из ведущих симптомов является печеночная энцефалопатия (ПЭ) [3]. Энцефалопатия определяется

как патологическое изменение функций головного мозга невоспалительного генеза, вызванное различными факторами, проявляющееся разнообразными нервно-психическими нарушениями. Под термином «печеночная энцефалопатия» понимают комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени. Потенциально обратимые неврологические и психические нарушения различаются по интенсивности и могут наблюдаться в различных комбинациях, что позволяет выделить стадии ПЭ, которые, с учетом их обратимости, являются степенями тяжести [3]. В литературе имеются статистические сведения, позволяющие определить ближайший прогноз больного с ПЭ. При ПЭ 0–I стадии выживаемость приближается к 100%, прогрессивно ухудшаясь с углублением стадии энцефалопатии: при II стадии выживаемость составляет 60–75%, при III–IV – в среднем около 30%. 10–20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной комы [18]. В настоящее время публикаций, посвященных диагностике ПЭ и способам ее купирования, достаточно, но освещаются, как правило, медицинские аспекты [19]. Проводя дополнительные психологические исследования, направленные на определение тяжести ПЭ, авторы стремились не только определить степень тяжести патологического состояния, влияние на психические функции пациентов с циррозом печени (ЦП), но и обнаружить связь между ПЭ и сохранными психическими функциями на фоне терминальной стадии заболевания. В РНЦРХТ совместно с кафедрой гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования разрабатывается единая медико-психосоциальная карта исследования больного с циррозом печени в исходе аутоиммунного заболевания. Комплексный клиничко-психологический подход позволит найти оптимальные способы помощи больному как со стороны лечащего врача, так и со стороны клинического психолога. Конечной целью исследования является возможность прогнозирования рецидивов заболевания, выявление связи (или ее отсутствия) между психологическим состоянием (настроением) больного и стабильностью его соматического состояния. Для этого изучаются личность больного (внутренние переживания болезни, механизмы психологических защит, специфики стратегий совладающего со стрессом болезни поведения), влияние заболевания на качество жизни больных с ЦП, влияние социального окружения на течение, восстановительный период и прогноз дальнейшего развития заболевания больного с ЦП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для получения анамнестических данных, субъективной картины и объективного клинического

статуса больных с ЦП использован классический клинический метод. В целях получения более полной клинической картины болезни применили метод формализованного интервью, который является основным при проведении скрининговых клинических и экспериментально-психологических исследований. На первом этапе изучались психологические характеристики больных с аутоиммунными болезнями до трансплантации печени.

Все психологические методики, применяемые на первом этапе исследования, также использовались и в последующем с небольшими корректировками. В качестве экспериментально-психологических методов исследования применяются методики, направленные на изучение эмоциональных, поведенческих и когнитивных реакций пациентов, а также механизмов психологических защит больных ЦП с учетом их актуального соматического состояния. Все пациенты проходили психологические тесты на наличие и выраженность энцефалопатии. В исследовании использовались следующие психологические методы диагностики.

1. Опросник невротических расстройств симптоматический (ОНР-СИ) [4, 20] для количественного определения выраженности невротических расстройств и содержательного описания жалоб больного, компьютерная версия которого разработана в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. Бехтерева (СПб.).
2. Определение самооценки депрессии по опроснику Зунга (Zung) для диагностики уровня депрессивных расстройств [5].
3. Интегративный тест тревожности (ИТТ), использованный на основании результатов многочисленных исследований, рассматривающих тревогу и тревожность как многомерные и сложные по структуре психические феномены [6].
4. Методика диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), разработанная в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева для диагностики типов личностного реагирования на болезнь, социальную дезадаптацию в связи с болезнью [7].
5. Опросник «Способы копинга» (WOCQ) [8] для выявления особенностей планирования решения проблем направлен на исследование совладающего поведения и углубленного анализа этиопатогенеза нервно-психических и психосоматических расстройств.
6. Методика «Индекс жизненного стиля» (ИЖС) [9, 21] позволяет выявлять систему механизмов психологической защиты и оценивать степень напряженности каждого механизма психологической защиты у пациента.

7. Методика исследования качества жизни SF-36 является русскоязычным аналогом опросника SF-36, прошедшего клинические испытания и рекомендованного к применению для оценки качества жизни пациентов, преимущественно с соматической патологией [10].
8. Методика Рокича «Ценностные ориентации» [22].
9. Восьмицветовой тест М. Люшера, модифицированный и адаптированный Л.Н. Собчик [11, 23].
10. Диагностические методы исследования внимания (счет по Крепелину, нахождение чисел по таблицам Шульте, методики на избирательность Мюнстерберга, на концентрацию внимания – «лабиринт»).
11. Диагностические методы исследования памяти (шкала памяти по Векслеру – 7 субтестов).
12. Диагностические методы исследования нарушения мышления (исключение лишнего, незаконченный рассказ, обобщение, аналогии, выделение главных характеристик).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Было обследовано 55 человек с аутоиммунными заболеваниями печени – 50 (91%) женщин и 5 (9%) мужчин. Распределение больных в группах представлено в табл. 1. Средний возраст больных составил  $49,49 \pm 11,2$  года.

Полученные результаты исследования позволяют выделить ряд особенностей в изучаемой группе пациентов с ЦП. У больных выявлен высокий уровень личностной тревожности (табл. 2) по шкалам астении и тревожной оценки перспективы. В то же время тревога не связана с актуальным физическим состоянием болезни, в котором находятся пациенты. В изучаемой группе больных преобладает умеренный общий уровень невротичности (6 стень) с доминированием расстройств сна, астеническими расстройствами, ипохондрическими и расстройствами настроения. В изучаемой группе депрессия

Таблица 1

### Распределение больных с аутоиммунными заболеваниями в группах

	Аутоиммунные заболевания печени	Количество больных	%
1	Аутоиммунный гепатит (АИГ)	14	40
2	Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)	10	28,57
3	Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	6	17,15
4	Неуточненный гепатит	2	5,71
5	АИГ/ПБЦ	2	5,71
6	АИГ/ПСХ	1	2,86
	Сумма	35	100

носит преимущественно маловыраженный характер (табл. 3).

Ведущим типом отношения к болезни является сенситивный тип (табл. 4). Для больных характерны чрезмерная чувствительность к мнению других людей относительно своей болезни, уязвимость, озаченность возможным неблагоприятным впечат-

лением, которое могут произвести на окружающих сведения о болезни. Больные стесняются своего внешнего вида (изменение цвета кожных покровов, пожелтение склер, множественные расчесы, изнуряющий кожный зуд и т. д.), им кажется, что на них постоянно обращают внимание, их сторонятся. Все это ведет, со стороны больных, к попыткам социальной изоляции, они стараются реже находиться в местах скопления людей. Неврастенический тип отношения к болезни стоит на втором месте по степени значимости в исследуемой группе и проявляется сложностями совладания с эмоциональным аффектом. При этом после вспышек гнева и раздражения больные часто испытывают вину и сожаление относительно своих действий, однако при возникновении подобных ситуаций они демонстрируют схожие образцы поведения.

Психологическая защита представлена универсальными механизмами – на уровне восприятия и трансформации информации (собственно психологические защитные механизмы) и на уровне совладания со стрессом (копинг-стратегии). Внутренняя картина болезни (ВКБ), по мнению некоторых авторов, представляет собой защитный механизм, направленный на адаптацию собственно к расстройству. У больных ведущим защитным механизмом являются «реактивные образования», механизм действия которых состоит в инверсии аффективного компонента отношения (табл. 5). Этот механизм лежит в основе фобических и обсессивных расстройств. «Отрицание» как форма психологической защиты стоит на втором месте. Таким образом, некоторые параметры стрессовых ситуаций могут игнорироваться или вовсе не замечаться больными. В стрессовых ситуациях больные чаще, по сравнению с другими копингами, используют «самоконтроль» (табл. 6). Обращение за помощью к другим людям используется больными также достаточно часто. Таким образом, социальное окружение может использоваться больными как необходимый копинг-ресурс.

Таблица 2

**Средние данные по результатам оценки ситуативной тревоги и личностной тревожности в группе (в станайнах) (ИТТ)**

№	Шкалы	Ситуационная тревога M ± m	Личностная тревожность M ± m
1	Эмоциональный дискомфорт	2 ± 0,16	5,33 ± 0,19
2	Астенический компонент	4,67 ± 0,16	7 ± 1,35
3	Фобический компонент	2,67 ± 0,18	6 ± 0,28
4	Тревожная оценка перспектив	4,67 ± 0,26	7 ± 1,44
5	Социальная защита	5,33 ± 0,24	5,67 ± 0,27
6	Общий показатель	3,33 ± 0,28	6,33 ± 0,29

Таблица 3

**Уровень выраженности депрессии в группе (Zung)**

№	Депрессивный компонент	Значение (%)
1	Выраженный уровень	2,9
2	Умеренный уровень	11,4
3	Незначительный уровень	62,8
4	Минимальный уровень	22,9

Таблица 4

**Средние величины шкальных оценок по методике ТООБЛ**

№	Тип отношения к болезни	Исследуемая группа M ± m
1	Гармоничный	6,22 ± 1,51
2	Эргопатический	7,34 ± 1,35
3	Анозогнозический	6,54 ± 1,39
4	Тревожный	10,71 ± 0,91
5	Ипохондрический	10,23 ± 0,77
6	Неврастенический	11,63 ± 0,65
7	Меланхолический	5,71 ± 0,51
8	Апатический	5,29 ± 0,4
9	Сенситивный	18,34 ± 0,77
10	Эгоцентрический	8,89 ± 0,58
11	Паранойальный	8,37 ± 0,49
12	Дисфорический	4,63 ± 0,5

Таблица 5

**Средние показатели «напряженности» защитных механизмов у больных в изучаемой группе (ИЖС)**

№	Защитный механизм	M ± m
1	Отрицание	77,2 ± 2,8
2	Вытеснение	48,86 ± 2,62
3	Регрессия	59,49 ± 0,01
4	Компенсация	53,91 ± 2,72
5	Проекция	55,23 ± 2,38
6	Замещение	49,69 ± 2,61
7	Интеллектуализация	58,94 ± 2,39
8	Реактивные образования	85,77 ± 2,75

Таблица 6

**Средние показатели копинг-стратегии в изучаемой группе (способы копинга)**

№	Копинг-стратегия	M ± m
1	Конфронтация	1,46 ± 0,35
2	Дистанцирование	1,67 ± 0,28
3	Самоконтроль	2,07 ± 0,33
4	Поиск социальной поддержки	1,94 ± 0,37
5	Принятие ответственности	1,67 ± 0,28
6	Бегство-избегание	1,19 ± 0,43
7	Планирование	1,92 ± 0,38
8	Положительная переоценка	1,81 ± 0,46

Таблица 7

**Параметры оценки качества жизни в группе (SF 36)**

Шкала	Группа больных M ± m	Здоровые лица трудоспособного возраста M ± m
GH – общее состояние здоровья	42,86 ± 1,68	86,2 ± 16,7
PF – физическое функционирование	62,86 ± 2,3	71,5 ± 35,3
RP – влияние физического состояния в ограничении жизнедеятельности	33,57 ± 4,21	71,4 ± 23,5
RE – роль эмоциональных проблем	60,95 ± 3,89	55,7 ± 18,8
SF – социальная активность	44,29 ± 1,42	59,2 ± 17,2
BP – интенсивность боли	61,34 ± 2,53	71,0 ± 21,9
VT – жизнеспособность	45,06 ± 2,04	71,3 ± 35,9
MH – самооценка психического здоровья	58,8 ± 2,1	60,6 ± 15,7

В основном больные оценивают свое общее состояние здоровья как низкое (табл. 7). Физическое состояние является определяющим фактором в ограничении жизнедеятельности больных. Средний показатель в группе значительно ниже нормативных данных. Больные испытывают сильнейшую физическую слабость, которая, несомненно, влияет на повседневную деятельность. На поведенческом уровне это отражается повышенным стремлением к комфорту, поиску ресурсных состояний, в которых физическое напряжение минимально. Отсутствие тонуса и стремление к покою, в свою очередь, снижает адаптационный потенциал, вследствие чего пациенты оценивают качество жизни, связанное со здоровьем, как низкое.

Предварительные результаты исследования функций памяти, внимания и мышления показали,

что у данных пациентов функция мышления сохранена. Выявлено снижение переключения, концентрации и повышение истощаемости внимания. При исследовании мнестических функций обнаружено снижение логической памяти. Больные также предъявляли жалобы на ухудшение памяти, которое проявляется во внезапном забывании нужного слова в процессе разговора, забывании имен, намеченных дел, что ранее не было характерно для них.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные первые результаты клинико-психологического обследования больных с аутоиммунными заболеваниями печени, ожидающих трансплантацию, позволяют всесторонне оценить страдание пациента как физическое, так и психологическое. Ожидание больными излечения от постигшего их недуга носит скорее эмоциональный характер. На рациональном уровне, в процессе психологической беседы, больные осознают тяжесть заболевания, но справиться со знанием «неизбежного исхода» им легче через механизм психологической защиты «отрицание». Механизм отрицания, с одной стороны, помогает пациентам не фиксироваться на мучительных физических страданиях (нестерпимый кожный зуд, сильнейшая астенизация, костные и суставные боли и т. д.), они переключаются, таким образом, ответственность за свое состояние на врачей; а с другой стороны, отрицание формирует ложное представление о реальном состоянии здоровья и в большинстве случаев недооценку необходимости хирургического вмешательства (трансплантации печени). Особенно это касается пациентов молодого возраста (18–30 лет). Разъяснительная работа врачей по поводу реального прогноза заболевания, нарастания его осложнений и сопутствующей патологии и неизбежности оперативного вмешательства помогут больным более ответственно подойти к пред- и посттрансплантационным периодам лечения. Необходимость психологического взаимодействия «психолог–пациент» продиктована тяжелой эмоциональной нагрузкой, которую испытывает больной, находясь наедине со своим страданием. Не всегда даже ближайшее окружение пациентов способно понять весь комплекс психологических проблем, с которыми столкнулся их близкий человек [24]. Авторам видится необходимость проведения психокоррекционных работ с больным для поддержания его психологического состояния как в предоперационный период, при подготовке к операции, так и в процессе реабилитации после трансплантации печени [25]. Необходимо проводить разъяснительные мероприятия (беседы, групповые занятия и обмен опытом) с ближайшим окружением пациентов для достижения

внутри социального контакта, который так важен больному на пути его выздоровления и возвращения к здоровому социальному функционированию [24]. Полученные при помощи психодиагностических методов знания помогут как психологу, так и лечащему врачу понять причины возникновения тех или иных форм поведения и реакций, которые зачастую мешают установлению контакта «врач–больной». А в результате будут способствовать главной цели – помощи страдающему пациенту.

## ВЫВОДЫ

1. Расстройства в эмоциональной сфере, отражающие ситуацию хронического стресса, носят невротоподобный характер. В структуре невротоподобной симптоматики доминирует умеренно выраженный астенический симптомокомплекс: повышенная утомляемость, колебания настроения, нарушения сна. Указанные симптомы сочетаются с тревожно-депрессивными переживаниями и ипохондрическими фиксациями.
2. Психологическая защита характеризуется преимущественно преобладанием неконструктивных механизмов преодоления тревоги и внутриличностного дискомфорта – «реактивные образования», «отрицание», – что определяет выбор определенных стратегий («самоконтроль», «поиск социальной поддержки») в разрешении интерперсональных конфликтов. Таким образом, эмоционально-аффективные нарушения и механизмы психологической защиты, входящие в структуру ВКБ, оказывают влияние на формирование поведенческих стереотипов, характерных для данной категории пациентов и, в свою очередь, могут выступать в качестве психотерапевтических «мишеней».
3. Полученные результаты могут являться основой разработки плана психокоррекционных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов, с учетом их психологических особенностей, как на этапе ожидания трансплантации печени, так и после операции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буеверов А.О., Готье С.В., Ерамишанцев А.К. и др. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени: Методическое пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. М., 2003.
2. Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К. Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРРИ (1998–2006 гг.) // Амбулаторная хирургия. 2007. № 2 (26). С. 17–19.

3. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. 2001. № 3. С. 257.
4. Вассерман Л.И., Карвасарский Б.Д., Абабков В.А. и др. Психодиагностическая методика для определения невротических и невротоподобных нарушений (ОНР): Пособие для врачей и психологов. СПб., 1998.
5. Рыбакова Т.Г., Балашова Т.Н. Клинико-психологическая характеристика и диагностика аффективных расстройств при алкоголизме: Методические рекомендации. Л., 1988.
6. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): Методические рекомендации. СПб., 1997.
7. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Усовершенствованная методика для психологической диагностики отношения к болезни (ТОБОЛ): Пособие для врачей. СПб., 2002.
8. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: Теория, практика и обучение. СПб., 2003. С. 736.
9. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: Пособие для врачей и психологов. СПб., 1999.
10. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб., 1999.
11. Собчик Л.Н. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера / СПб.: Речь, 2001. С. 3–10, 21–53.
12. Mottershead M., Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases // World. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14 (21). P. 3388–3395.
13. Devlin J., O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline // British Society of Gastroenterology. Gut. 1999. Vol. 45 (Suppl. 6). P. VI1–VI22.
14. Kim W.R., Lindor K.D., Malinchoc M. et al. Reliability and validity of the NIDDK-QA instrument in the assessment of quality of life in ambulatory patients with cholestatic liver disease // Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 924–929.
15. Gross C.R., Malinchoc M., Kim W.R. et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease // Hepatology. 1999. Vol. 29. P. 356–364.
16. Trzepacz P.T., Brenner R., Van Thiel D. A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates // Psychosomatics. 1989. Vol. 30. P. 147–153.
17. Trzepacz P.T., Tarter R., Shad A. et al. SPECT scan and cognitive findings in subclinical hepatic encephalopathy: Alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // Presented at the meeting of the Academy of Psychosomatic Medicine, Atlanta, GA, October. 1991.
18. Rehnstrom S., Simert F., Hansson J.A. et al. Chronic hepatic encephalopathy: A psychometrical study // Scand. J. Gastroenterol. 1977. Vol. 12. P. 305–311.
19. Hepatic encephalopathy // Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and practice. Springer. 2002. P. 234–254.
20. Aleksandrowicz et al. Kwestionariusze objawowe «S»I«O»-narzedzia sluzace do diagnozy i opisu zaburzen nerwicowych // Psychoterapia. Krakow, 1981. S. 11–27.

21. *Plutchik et al., Kellerman H., Conte H.* A structural theory of ego defense and emotions // Isard E. Emotions in personality and psychopathology. 1979. P. 229–257.
22. *Rokeach M.* Understanding human values: Individual and societal // New York. Free Press. 1979.
23. *Lüsher M.* Die Farbwahl als Psychosomatischen test // Dtsch. Med. Journal. 1961. Vol. 12. № 11.
24. *Flamme N.E., Terry C.L., Helft P.R.* The influence of psychosocial evaluation on candidacy for liver transplantation // Prog. Transplant. 2008. Vol. 18 (2). P. 89–96.
25. *Franklin J.* Psychiatric Issues in Organ transplantation / Organ Transplantation, edited by Stuart F., Abecassis M., and Kaufman D. 2000. Landes Bioscience. USA. Chapt. 14. P. 339–359.

## ДИСТАЛЬНЫЙ СПЛЕНОРЕНАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ АНАСТОМОЗ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Шраер Т.И., Розина Н.С., Сальмайер А.А.

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

Изучены результаты операции дистального спленоренального венозного анастомоза у 134 больных сахарным диабетом 1-го типа. Отмечено значительное улучшение общего состояния в связи со спазмолитическим действием глюкагона, шунтированного в общий круг кровообращения, минуя печень, а также стабилизация гликемии в связи с восстановлением соотношения инсулина и глюкагона в системном кровотоке.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, глюкагон.

## DISTAL SPLENORENAL VENOUS ANASTOMOSIS IN TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Shraer T.I., Rozina N.S., Salmayer A.A.

Regional clinical hospital, Center of kidney transplantation, Kemerovo

We studied the outcomes of the operations for distal splenorenal venous anastomosis of 134 patients with type 1 diabetes mellitus. We have noticed the significant improvement of patient's general condition due to spasmolytic effect of glucagon, bypassed to blood circulation without coming through liver and also a stabilization of glycaemia because of a restoration of insulin-glucagon ratio in systemic circulation. The effect of a surgery depends on a stage of microangiopathy and nephrosclerosis.

*Key words:* diabetes mellitus, glucagon.

### ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворенность результатами лечения больных сахарным диабетом (СД) на фоне постоянного увеличения числа последних является побудительной причиной для поисков новых методов, позволяющих улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Известно влияние на уровень гликемии операций по шунтированию крови из *v. porta*, минуя печень, в системный кровоток. В связи с этим, основываясь на экспериментальных работах Э.И. Гальперина и соавторов (1983), мы разработали операцию селективного отведения крови поджелудочной железы, содержащей гормоны островкового аппарата, в нижнюю полую вену. Суть ее – в наложении дистального венозного спленоренального анастомоза, который приведет к шунтированию в первую очередь глюкагона в общий круг кровообращения, что

позволит избежать его катаболического действия в печени и в то же время восстановит «подвижное равновесие» его с инсулином, введенным подкожно. Кроме того, глюкагон, обладая спазмолитическим действием, может воздействовать на состояние сосудистого тонуса во всех органах и системах, в особенности органах-мишенях СД. При этом операция не излечивает от заболевания, но меняет его течение.

Целью настоящей работы явилось изучение воздействия операции дистального венозного спленоренального анастомозирования на течение СД 1-го типа.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучению подверглись 134 больных, имевших типичные осложнения заболевания, до и после опе-

*Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.*

**Контакты:** Пиминова Татьяна Анатольевна, старший ординатор отделения трансплантации.

**Тел.:** (384) 72-23-10 (раб.), 8-903-909-17-39 (моб.), **e-mail:** tapim@mail.ru

рации. Мужчин было 76, женщин 58; возраст – от 16 до 58 лет, давность заболевания – от 2 до 34 лет. Типичными осложнениями были: дистальная полинейропатия – 113, разные степени ретинопатии – 75, нефропатии – 85 пациентов. Многие из больных имели нестабильное состояние углеводного обмена, проявляющееся резкими колебаниями уровня гликемии на протяжении суток. Все они изучены с точки зрения общеклинического состояния, а также функционального состояния сердца (ударный объем крови – УОК, минутный объем крови – МОК, артериальное давление (АД) среднее, общее периферическое сопротивление сосудов – ОПСС), почек (протеинурия и скорость клубочковой фильтрации – СКФ), состояния глазного дна (степень изменений сосудов). Оценивались изменения в субъективных ощущениях состояния самими больными. Исследования проводились до операции и через год, у части больных – через 3–5 лет после операции. Для подтверждения поступления глюкагона в системный кровоток у 7 больных исследован его уровень в периферической крови до и после операции.

Для более детального анализа воздействия операции на некоторые показатели функции почек больных мы разделили на 3 группы: в первую группу вошло 39 больных, не имеющих патологических изменений в анализах мочи (протеинурии нет или в пределах нормы, СКФ нормальная, диабетическая нефропатия 1-й степени – ДН1); во второй группе было 69 пациентов, имеющих протеинурию (стойкую и преходящую) не более 0,5 г/сут и нормальный показатель СКФ (ДН2); в 3-й группе – 26 человек с протеинурией более 0,5 г/сут и снижением СКФ (ДН3).

Через 5 лет после операции проведен сравнительный анализ течения СД у 57 оперированных больных (основная группа) и 81 не оперированного, леченного консервативно традиционными способами (контрольная группа). Обе группы больных сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания и осложнениям. Больные контрольной группы наблюдались и получали лечение в одном лечебном учреждении.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем послеоперационном периоде (практически через сутки) обратило на себя внимание исчезновение жалоб на боли и судороги в ногах, которые имели место на протяжении многих лет до операции. Этот эффект отметили 83,3% больных, и жалобы не возобновлялись на протяжении 3 лет – у 45% больных 1-й группы, у 46% – 2-й группы и 24% – 3-й группы. Через 5 лет в 3-й группе у всех боли имели место, во 2-й группе отсутствовали у 16%, в 1-й – тоже у 16%. При этом мы отметили изменение насыщения тканей нижних конечностей кислородом. Пример насыщения тканей стоп кислородом у больного Б. представлен на рис. 1.

У большинства больных наступила стабилизация гликемии в течение суток.

Исследование функции сердца было выполнено у 89 больных, и изменения в нем прослежены на протяжении 3 лет (табл. 1).

Очевидно значительное улучшение всех представленных параметров, в том числе ОПСС, что особенно важно в нарастании проявлений макроангиопатии (МАП).

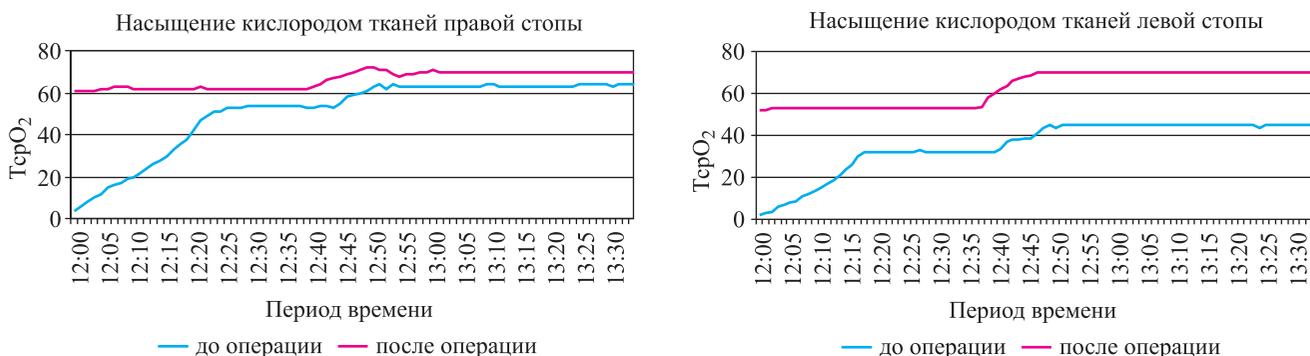


Рис. 1. Насыщение крови кислородом до и после операции у больного Б.

Таблица 1

#### Функциональное состояние сердца до и после операции

Показатель	До операции (n = 71)	Через год (n = 45)	Через 2 года (n = 16)	Через 3 года (n = 12)
УОК, мл	56,36 ± 2,0	67,10 ± 4,25*	67,39 ± 3,38*	72,65 ± 5,56*
МОК, мл/мин	4,21 ± 0,18	5,56 ± 0,85*	5,09 ± 0,22*	5,26 ± 0,24*
АД ср., мм рт. ст.	94,4 ± 0,8	90,1 ± 1,7*	90,31 ± 1,46*	90,46 ± 1,63*
ОПСС, дн·см·с <sup>-5</sup>	1880 ± 59	1478 ± 80*	1424 ± 68*	1501,6 ± 129,6*

\* – показатели достоверно отличные от показателей в группе до операции (p < 0,05).

Тяжесть состояния больных и прогноз определяются степенью сосудистых осложнений. Наиболее показательны в этом отношении изучение состояния глазного дна. Состояние сетчатки глаз изучалось у больных с различной степенью исходной ретинопатии: непролиферативную ретинопатию (ДР-1) имели 30 человек, препролиферативную (ДР-2) – 39 и пролиферативную (ДР-3) – 6 человек. Состояние глазного дна до и после операции представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Состояние глазного дна до и после операции**

Стадия ДР	До операции (n = 75)	Через год (n = 75)
ДР-1	30	21
ДР-2	39	28
ДР-3	6	4
Без патологии	–	22

После операции у части больных восстановилась нормальная картина глазного дна. В наших исследованиях это относилось к больным с ДР-1. Уменьшилось количество больных, имевших ДР-2. ДР-3 не имела положительной динамики: тяжелые органические изменения являются необратимыми, и количество больных с ДР-3 практически не изменилось.

При сравнении состояния сетчатки у оперированных (57 человек) и неоперированных (81 человек) больных в исходно сопоставимом состоянии и через 5 лет наблюдения отмечено утяжеление стадии ДР в контрольной группе (рис. 2).

Таким образом, в случаях с умеренными проявлениями ретинопатии (ДР-1 и ДР-2) мы получили значительное улучшение состояния сетчатки, но отсутствие эффекта при ДР-3.

Наиболее грозным осложнением СД является ДН, определяющая неуклонное ухудшение как общего состояния больных, так и малую эффективность продолжающегося консервативного лечения.

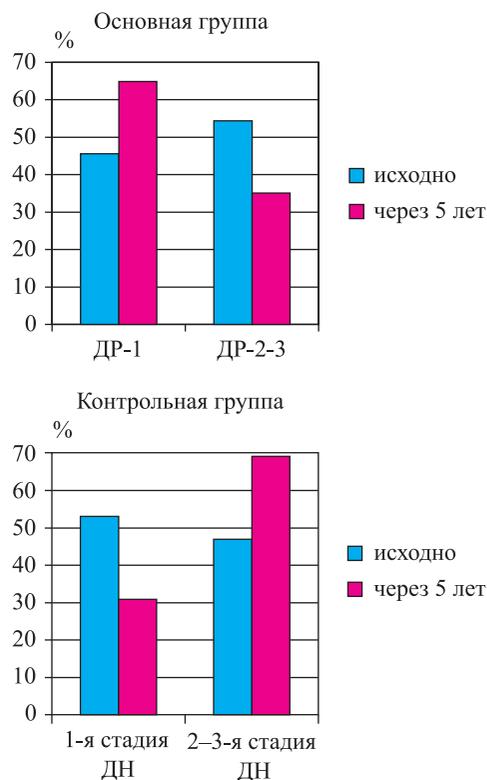


Рис. 2. Сравнительная оценка динамики ДР

Изучение функции почек (по уровню протеинурии и СКФ) показало, что уровень протеинурии нарастает во всех стадиях заболевания (табл. 3). При этом СКФ во всех случаях остается на нормальном уровне при ДН-1 и ДН-2, несмотря на незначительное снижение. При ДН-3 СКФ изначально имеет низкие показатели, интенсивное снижение продолжается в течение всех лет наблюдения. Однако сравнение с контрольной группой больных показало значительно меньшие потери за 5 лет у оперированных больных (рис. 3).

Считая повышение уровня глюкогона одним из значимых факторов в получении результатов операции, мы изучили его показатели на протяжении 2 лет наблюдения: он оставался высоким (до операции  $45,9 \pm 3,9$ , после операции через 1 и 2 года – соответственно  $78,25 \pm 20,38$  и  $83,52 \pm 12,8$  пг/мл).

Таблица 3

**Функция почек до и после операции**

Стадия ДН	До операции		Через год		Через 3 года		Через 5 лет	
	Белок, г/сут	СКФ, мл/мин	Белок	СКФ	Белок	СКФ	Белок	СКФ
ДН-1	$0,025 \pm 0,04$ (n = 59)	$98,38 \pm 9,07$	$0,3 \pm 0,1^*$ (n = 44)	$99,17 \pm 6,5^*$	$0,23 \pm 0,1^*$ (n = 36)	$89,24 \pm 5,82^*$	$0,61 \pm 0,4^*$ (n = 12)	$80,7 \pm 7,76^*$
ДН-2	$0,16 \pm 0,2$ (n = 39)	$110,6 \pm 9,98$	$0,46 \pm 0,15^*$ (n = 30)	$90,45 \pm 6,88^*$	$0,6 \pm 0,3^*$ (n = 24)	$84,15 \pm 7,7^*$	$0,83 \pm 0,53^*$ (n = 6)	$93,26 \pm 9,87^*$
ДН-3	$1,51 \pm 0,38$ (n = 13)	$70,2 \pm 6,97$	$1,81 \pm 0,69^*$ (n = 12)	$67,95 \pm 9,54^*$	$1,44 \pm 0,4^*$ (n = 8)	$55,1 \pm 8,22^*$	$2,2^*$ (n = 1)	$19,4^*$

\* – показатели достоверно отличные от аналогичных в группе до операции ( $p < 0,05$ ).

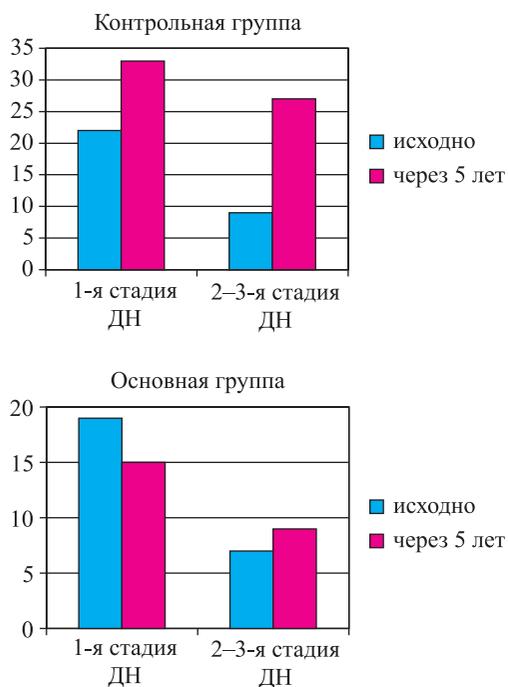


Рис. 3. Сравнительная оценка функции почек

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные результаты операции, на наш взгляд, являются следствием изменения метаболических процессов, связанных с повышением количества глюкозагона в общем кровотоке. Его непосредственное спазмолитическое действие на сосуды, в том числе микрососудистое русло, значительно снижает их ОПСС, что приводит к ряду эффектов: улучшение насыщения тканей кислородом снимает болевые ощущения в ногах; усиливает функциональные возможности сердечной мышцы; в сосудах сетчатки при начальных изменениях улучшает кровоток, чем восстанавливает картину глазного дна при ДР-1 и частично переводит ДР-2 в ДР-1. Эти изменения в течении заболевания значительно улучшают качество жизни больных: улучшается сон (нет болей и судорог), возрастает работоспособность и снимается быстрая утомляемость. Изменения в показателях функции почек отражают снижение скорости прогрессирования нефропатии, в особенности при начальных ее проявлениях (ДН1 и ДН2). Что касает-

ся ДН3, то неуклонное нарастание протеинурии и снижение клубочковой фильтрации продолжают, однако только к 5 годам они становятся значительными, несмотря на изначально имевшуюся тяжелую нефропатию.

Изменение соотношения инсулина и глюкагона в периферической крови восстанавливает их «подвижное равновесие». Это стабилизирует гликемию, беспричинные резкие ее колебания, тем самым исключая острые осложнения диабета. Возникают условия для лучшего контроля за течением диабета и получения наибольшего эффекта от продолжающегося консервативного лечения, что также способствует повышению физической активности.

Положительный результат операции сохраняется длительное время у тех больных, у кого в клинике заболевания преобладают метаболические расстройства. Прогрессирование микроангиопатии и нефросклероза, нарушающее функцию почек, уменьшает длительность эффекта операции.

**ВЫВОДЫ**

1. Не излечивая заболевания, наложение дистального венозного спленоренального анастомоза меняет течение СД 1-го типа.
2. Эффект операции определяется степенью микроангиопатии и нефросклероза.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Абалмасов В.Г.* Изменение функционального состояния сердца после депортализации венозного кровотока поджелудочной железы (дистальный спленоренальный анастомоз): Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1990. 133 с.
2. *Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Дюжева Т.Г. и др.* Подходы к хирургическому лечению сахарного диабета (экспериментальное исследование) // Хирургия. 1983. № 1. С. 13–20.
3. *Чехлова Л.А.* Отдаленные результаты и качество жизни у больных сахарным диабетом 1-го типа после операции депортализации поджелудочного кровотока: Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2000. 143 с.

## ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ЗОНЕ ИМПЛАНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ НА МИОКАРД СОБАК

Тимербаев А.В.<sup>1</sup>, Дмитриев И.В.<sup>3</sup>, Гасанов Э.К.<sup>1</sup>, Ильинский И.М.<sup>1</sup>, Шурыгин С.Н.<sup>2</sup>, Шумаков Д.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 12, г. Москва

<sup>3</sup> НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

Нами были изучены морфологические характеристики и сроки образования соединительной ткани в зоне имплантации нескольких типов сетчатых эндопротезов на миокард собак. В качестве имплантационного материала использовали эндопротез «Эслан+ЭластоПОБ», эндопротез «Эслан», и эндопротез «Фторэкс». Сетчатые эндопротезы имплантировались на миокард собак. Исследование проводилось с помощью световой микроскопии. Послеоперационных осложнений, связанных с имплантацией эндопротезов, выявлено не было. Реакция со стороны мышечной ткани в ответ на имплантацию эндопротезов проявлялась выраженной экссудативной реакцией, отеком с разобщением волокон, формированием в ранние сроки воспалительной инфильтрации (на 20-е сутки). Образование грануляционной ткани сопровождалось прорастанием соединительно-тканых волокон в поры эндопротезов и формированием гигантских клеток воспаления. На более поздних сроках была выявлена инкапсуляция сетчатых эндопротезов соединительной тканью. Проводя сравнительную оценку имплантированных эндопротезов, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции.

*Ключевые слова:* поддерживающее устройство сердца, «ЭластоПОБ», эндопротез, кардиомиопатия.

## TESTS OF DIFFERENT TYPES OF IMPLANTS FOR CARDIAC SUPPORT DEVICE. MORPHOLOGICAL RESEARCH DATA

Timerbaev A.V.<sup>1</sup>, Dmitriev I.V.<sup>3</sup>, Gasanov E.K.<sup>1</sup>, Iljinsky I.M.<sup>1</sup>, Shyrigin S.N.<sup>2</sup>, Shumakov D.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Sclinical Hospital № 12, Moscow

<sup>3</sup> Sklifosovsky Research Institute of Emergency, Moscow

Morphological research of canine cardiac tissues after implantation several types of implants has been made. The first group consisted of animals with implanted «Eslan+Elasto-POB» implants, the second was after implantation of «Eslan» implants, and the third group after «Ftorex» implants. Fabrics were implanted on canine heart muscular tissue. Muscular tissue with implant were examined by light microscopy. There were no early or late deaths of animals, no infectious complications in any groups and terms. The reactions in muscular tissue in response to implantation of implants were defined as typical pathological processes and manifested by alterative, exudative reactions with edema, ill-defined hydropic degeneration and formation of inflammatory infiltration in the early terms (20 days). The formation of mature granulation tissue was accompanied its invasion between pores of implants and giant-cell reaction (20 days). After that thin layer of connective tissue was formed at the periphery of implant (30 and 60 days). Development of ill defined fibrosis was revealed in late postoperative terms at the circumference of implant (30 days – 60 days). There were no substantial differences in features of tissue's responses to implantation of all types of implants.

*Key words:* cardiac support device, «ElastoPOB», implant, cardiomyopathy.

Статья поступила в редакцию 02.06.09 г.

**Контакты:** Тимербаев Артем Владимирович, аспирант отделения сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова».

Тел. 8-926-217-95-46, e-mail: artemtim@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты хирургического и консервативного лечения заболеваний, протекающих с дилатацией полостей сердца, снижением его насосной функции и синдромом ХСН, ведут к поиску альтернативных способов хирургической коррекции [1, 2]. Накопленный опыт дал толчок развитию нового поколения приспособлений, направленных на предотвращение прогрессирующей дилатации и восстановление формы левого желудочка путем пассивного механического сдерживания слабости его стенок, так называемой адинамической кардиомиопластики – имплантации экстракардиального сетчатого эндопротеза [3]. Наиболее известным и широко применяемым устройством является поддерживающее устройство сердца из полиэтилентерефталата со специальным способом плетения («CorCap™ Cardiac Support Device», Acorn cardiovascular, Inc.) [2, 3].

## ЦЕЛЬ

В проводимом экспериментальном исследовании в сравнительном аспекте изучались механические свойства и биосовместимость нового композиционного эндопротеза «Эслан+ЭластоПОБ» (лавсановый эндопротез «Эслан», обработанный биodeградируемым полимерным покрытием «ЭластоПОБ» – ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия) с однородным лавсановым эндопротезом «Эслан», ООО «Линтекс», и однородным лавсановым эндопротезом с гидрофобным фторполимерным покрытием «Фторэкс», ООО «Линтекс».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе экспериментального корпуса ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития на 8 особях беспородных крупных собак обоих полов. Средний возраст животных составил  $2,7 \pm 0,45$  года, средний вес –  $24,3 \pm 2,8$  кг. До операции и в послеоперационном периоде животных содержали на стандартной лабораторной пище с использованием витаминов и минеральных добавок при неограниченном количестве воды.

В условиях операционной проводилась премедикация: использовали атропин (0,1% – 0,02 мг/кг). После наступления состояния каталепсии вводили внутривенно 0,2% раствор тиопентала натрия до исчезновения корнеальных рефлексов и сужения зрачков. Собаку интубировали и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких РО-9. Основной наркоз проводили фторотаном 0,5–1,0 об% с кислородом (40–60%), либо под тотальной внутривенной

анестезией. Интраоперационно проводился мониторинг ЭКГ по трем отведениям. Выполнялись левосторонняя торакотомия в 4-м межреберье, вскрытие перикарда и ревизия сердца. Осуществлялась экстракардиальная имплантация стерильных сетчатых эндопротезов. Сетчатые эндопротезы фиксировали к эпикарду отдельными узловыми швами нитью Surgipro 4/0. Осуществлялись тщательный гемостаз, установка дренажей в полость перикарда и переднее средостение, послойное ушивание раны. Животных выводили из эксперимента на 20, 30, 60-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза. Премедикация и общая анестезия выполнялись по стандартной методике. После выполнения левосторонней торакотомии в 4-м межреберье визуально оценивалось сердце с имплантированным эндопротезом (миграция или смещение эндопротеза, количество и локализация спаек между эндопротезом и перикардом). Затем сердце извлекалось для гистологического исследования.

Суммарная площадь спаечного процесса между эндопротезом, имплантированным на сердце, и перикардом определялась следующим путем: зона спаечного процесса окрашивалась раствором бриллиантового зеленого, затем делались отпечатки на миллиметровой бумаге с последующим подсчитыванием их суммарной площади.

Гистологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития. Из базальной, средней и верхушечной части ЛЖ каждого сердца были получены поперечные срезы толщиной 3 мм. Образцы биоптатов фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин по стандартной методике. Исследовали 8 макропрепаратов, из которых сделали 252 серийных среза толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Массону, и выполнялась ШИФ-реакция. Исследование проводилось с помощью световой микроскопии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Независимо от типа искусственного материала на всех сроках после имплантации сетки не было обнаружено признаков ее миграции относительно первоначального расположения. Течение послеоперационного периода было гладким, каких-либо послеоперационных осложнений, связанных с имплантацией лавсановых эндопротезов, выявлено не было.

Результаты, полученные при подсчете суммарной площади спаек, образованных между эндопротезом и перикардом, представлены в табл. 1.

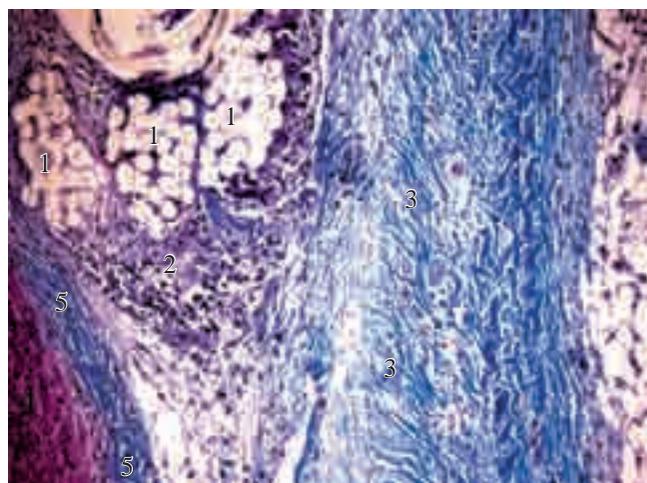
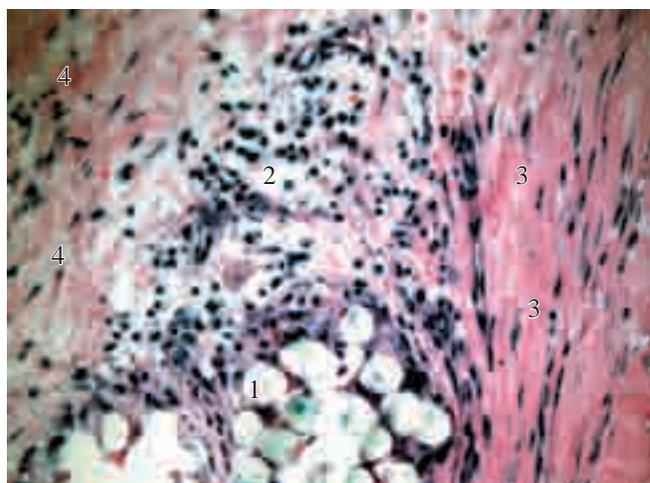


Рис. 1. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки «Эслан» через 20 суток после имплантации ее на миокард правого желудочка: А – окраска гематоксилином и эозином; Б – окраска по Массону. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4).  $\times 200$

Таблица 1

**Результаты суммарной площади спаек между эндопротезом и перикардом**

Эндопротез	Эслан	Фторэкс	Эслан+ ЭластоПОБ
Суммарная площадь (см <sup>2</sup> )	14,17 ± 4,6	9,08 ± 2,4	3,32 ± 1,3

При гистологическом исследовании на 20-е сутки после имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан» наблюдаются признаки хорошо выраженной воспалительной реакции в виде полнокровия сосудов и массивной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами. Филаменты сетки окружены фибрином, который инфильтрирован сегментоядерными лейкоцитами. В миокарде под сеткой отмечаются умеренный отек, выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Деструктивных изменений структур не обнаружено. Наблюдается процесс активного формирования соединительной ткани с тенденцией к упорядочиванию ориентации коллагеновых волокон (рис. 1, 2).

В образовавшихся между имплантированным эндопротезом и перикардом спайках отмечается значительная мононуклеарно-полинуклеарная инфильтрация, а также отек с признаками разобщения коллагеновых волокон. Четкой трехмерной ориентации коллагеновых волокон не обнаружено.

Через 30 суток с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан» филаменты сетки находятся в толще соединительной ткани, большинство волокон которой ориентированы циркулярно относительно ее структур. Признаки отека минимальны, разобщения волокон практически не отмечается. Количество полнокровных сосудов также минимально. Визуализируется деформация просвета коронарной артерии за счет компрессии слоем вновь образован-

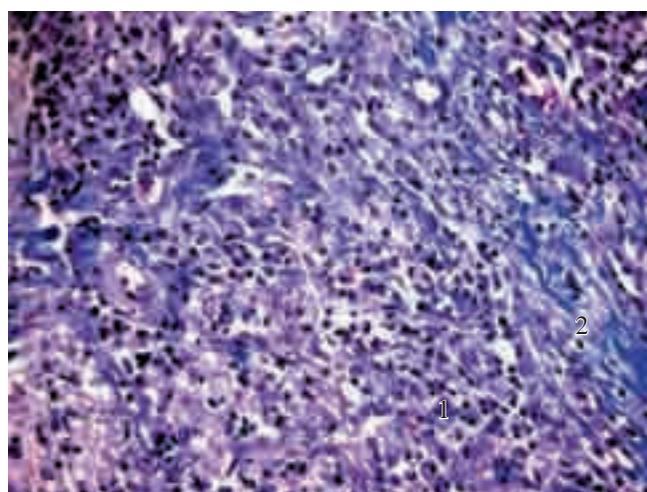


Рис. 2. Грануляционная ткань спаек между имплантированным эксплантатом и перикардом. Окраска гематоксилином и эозином. Лейкоцитарная инфильтрация (1), разобщенные в результате отека коллагеновые волокна (2).  $\times 200$

ной соединительной ткани. Лейкоцитарная инфильтрация минимальна и представлена мононуклеарными нейтрофильными лейкоцитами (рис. 3).

Таким образом, на 20-е сутки после имплантации эндопротеза «Эслан» наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде развития в месте контакта «эпикард–эндопротез» выраженного отека ткани с разобщением коллагеновых волокон вновь образующейся соединительной ткани, полнокровия кровеносных сосудов, беспорядочной ориентации коллагеновых волокон, а также массивной полинуклеарной инфильтрации. На 30-е сутки с момента имплантации эндопротеза отмечаются уменьшение степени выраженности отека, преимущественно циркулярное расположение волокон соединительной ткани вокруг филаментов сетки, смена полинуклеарной инфильтрации на смешанную, что

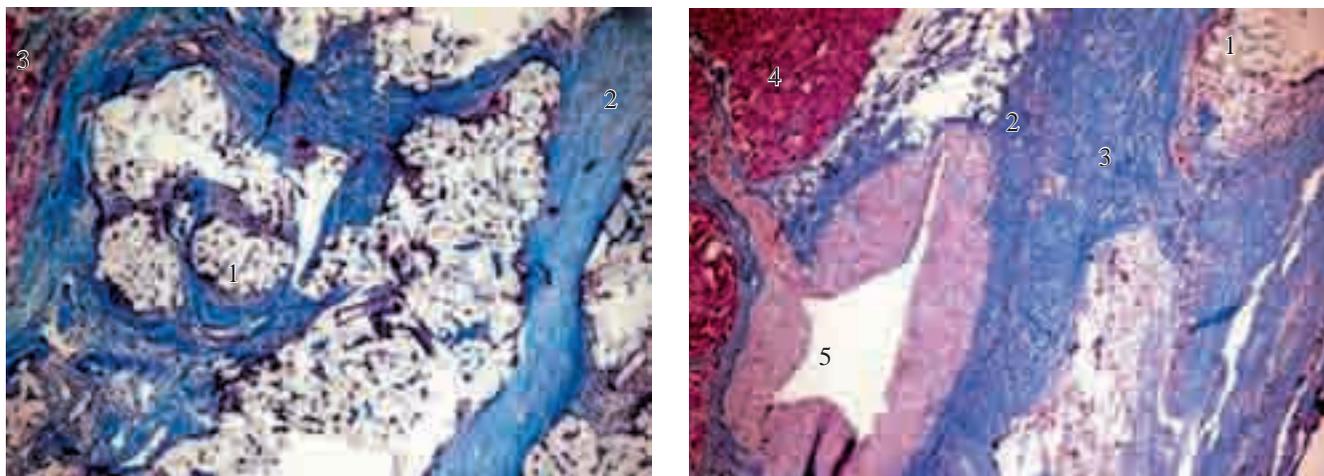


Рис. 3. Гистологические изменения в тканях вокруг филментов сетки «Эслан» через 30 суток после имплантации ее на миокард. Филменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани (3), мышечные волокна миокарда (4), просвет коронарной артерии (5). Окраска по Массону. ×100

свидетельствует о смене характера воспалительной реакции с острой на хроническую. Количество новообразованных сосудов увеличивается прямо пропорционально сроку с момента имплантации.

При гистологическом исследовании на 20-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» наблюдаются признаки выраженной воспалительной реакции в виде полнокровия сосудов и мононуклеарной лейкоцитарной инфильтрации. Филменты сетки окружены молодой соединительной тканью, без четкой ориентации коллагеновых волокон, и инфильтрированы преимущественно нейтрофильными лейкоцитами (рис. 4, 5). В миокарде под эндопротезом отмечаются незначительный отек и разобщение мышечных волокон, перивазальное воспаление, полнокровие сосудов и лейкоцитарная мононуклеарно-полинуклеарная инфильтрация. Деструктивных изменений структур не обнаружено. Во вновь образованной соединительной ткани отмечаются незрелые кровеносные сосуды.

На 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» в сравнении с данными, полученными при имплантации на 20 суток, отмечается значительное снижение активности воспалительной реакции, проявляющееся уменьшением количества полнокровных сосудов и снижением выраженности нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации, представленной мононуклеарными лейкоцитами. Филменты сетки находятся в толще соединительной ткани, волокна которой ориентированы циркулярно относительно ее структур, отмечается неполное «созревание» соединительной ткани. Наблюдается незначительное разобщение мышечных волокон миокарда за счет сохраняющегося отека (рис. 6).

Вокруг филментов сетки во вновь образованной соединительной ткани четко визуализируются циркулярная ориентация коллагеновых волокон и незначительное количество незрелых новообразованных полнокровных кровеносных сосудов (рис. 7).

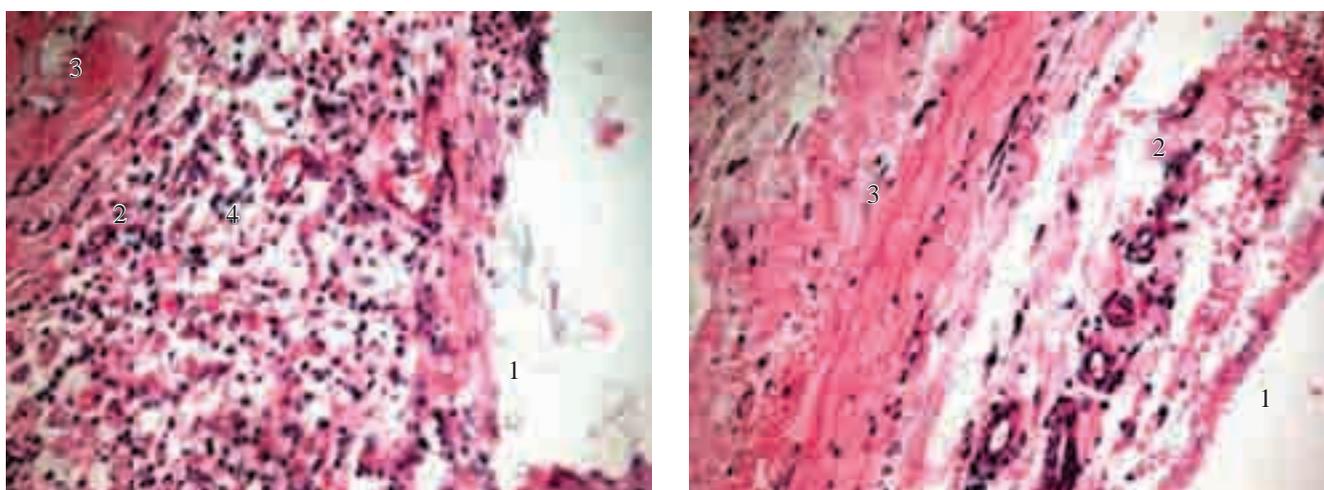


Рис. 4. Гистологические изменения на 20-е сутки с момента имплантации эндопротеза «Фторэкс» на миокард правого желудочка. Окраска гематоксилином и эозином. ×200. Здесь и на рис. 5: филменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4)

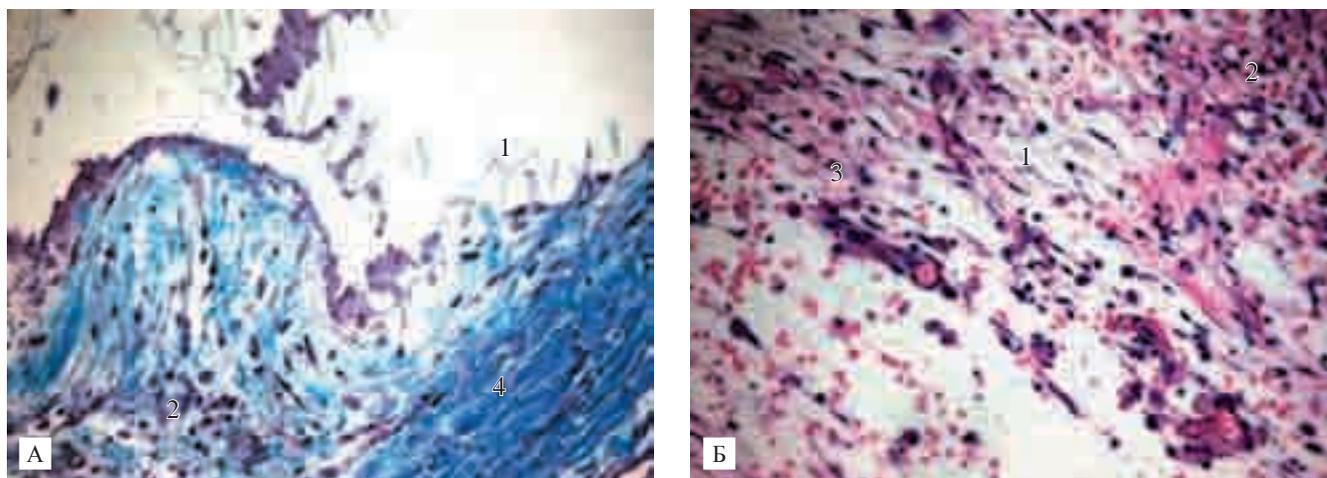


Рис. 5. Гистологические изменения на 20-е сутки с момента имплантации эндопротеза «Фторэкс» на миокард правого желудочка: А – отмечается ориентация коллагеновых волокон вновь образованной соединительной ткани, участки нейтрофильной инфильтрации; Б – отчетливо видны признаки воспалительной реакции с разобщением волокон, лейкоцитарной инфильтрацией, большим количеством полнокровных сосудов. Окраска по Массону.  $\times 200$

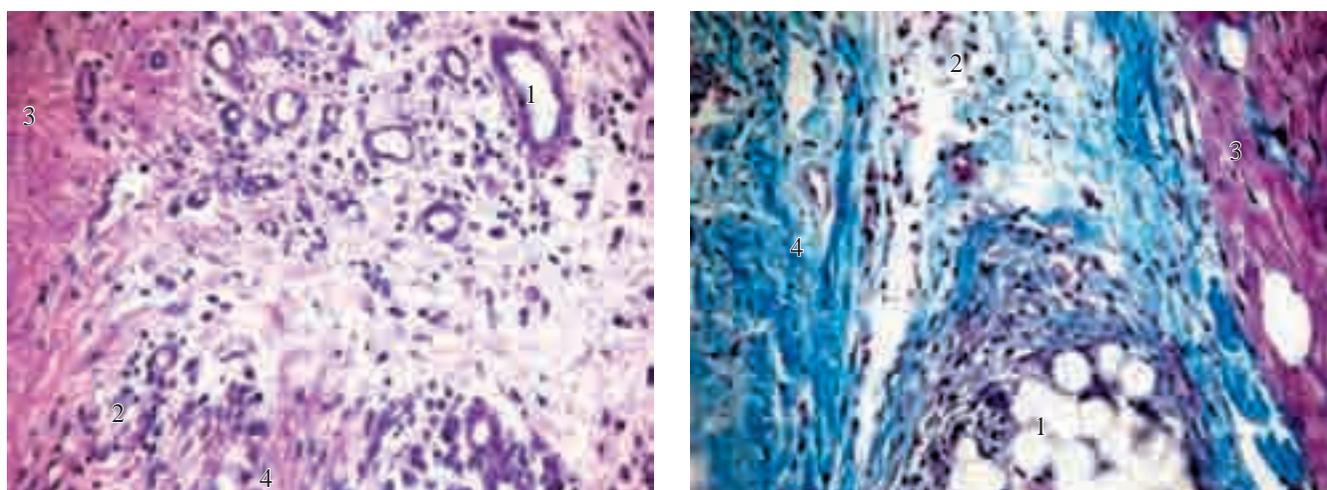


Рис. 6. Гистологические изменения в тканях вокруг филламентов сетки через 30 суток после имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» на миокард. Филламенты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани (4). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Таким образом, на 20-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде развития в месте контакта «эпикард–эндопротез» выраженного отека ткани с разобщением ее коллагеновых волокон вновь образующейся соединительной ткани, полнокровия кровеносных сосудов, беспорядочной ориентации коллагеновых волокон, а также массивной полинуклеарной инфильтрации. На 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза отмечаются уменьшение степени выраженности отека, с незначительным циркулярным расположением волокон соединительной ткани вокруг филламентов сетки, смена полинуклеарной инфильтрации на смешанную, что свидетельствует о смене характера воспалительной реакции с острой на хроническую.

Сравнивая результаты гистологических исследований после имплантации животным сетчатых

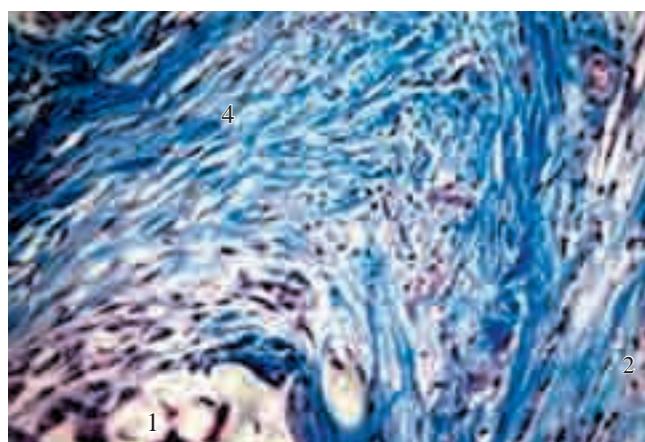


Рис. 7. Гистологические изменения в тканях вокруг филламентов сетки через 30 суток после имплантации сетчатого эндопротеза «Фторэкс» на миокард левого желудочка. Филламенты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани (4). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

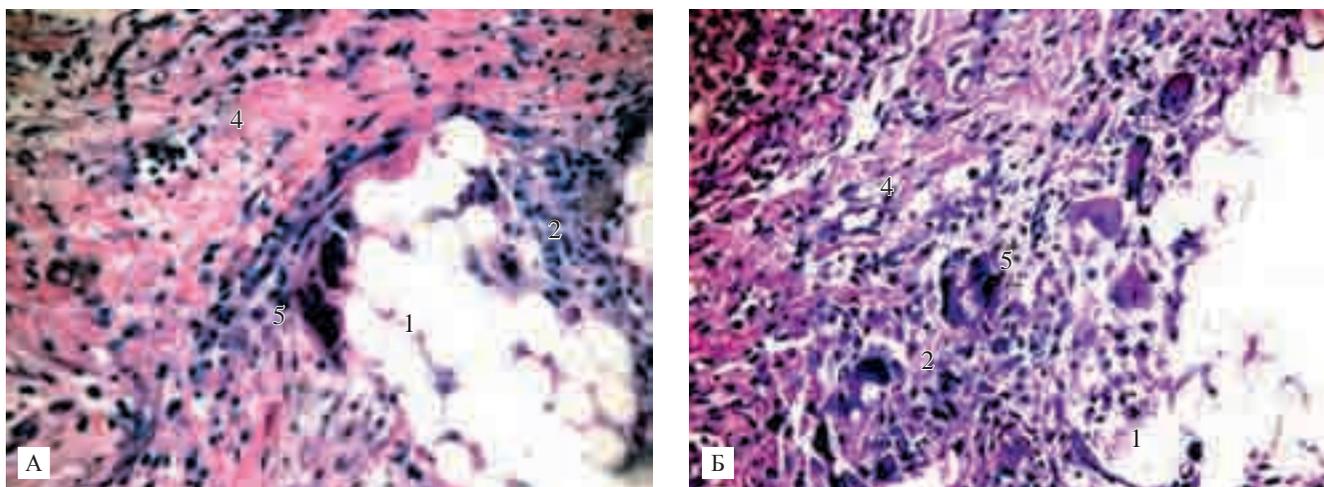


Рис. 8. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 20 суток после имплантации композиционного эндопротеза «Эслан + ЭластоПОБ» на миокард: А – передней стенки левого желудочка, Б – задней стенки левого желудочка. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4), гигантские клетки инородных тел (5). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

эндопротезов «Эслан» и «Фторэкс» на 20-е и 30-е сутки после имплантации, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции, сопровождающиеся элементами воспаления с последующим формированием в зоне имплантации соединительной ткани.

На 20-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан», покрытого «ЭластоПОБ», наблюдаются признаки выраженной воспалительной реакции в виде полнокровия сосудов и нейтрофильной, преимущественно мононуклеарной лейкоцитарной инфильтрации. Филаменты сетки окружены молодой соединительной тканью, наблюдается тенденция к упорядочиванию ориентации ее коллагеновых волокон, инфильтрированных нейтрофильными лейкоцитами. В миокарде под сеткой отмечаются умеренный отек и выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Деструктивных изменений ее структур не обнаружено. На микрофотографии отчетливо видны гигантские клетки инородных тел (рис. 8, 9).

При гистологическом исследовании на 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан», покрытого «ЭластоПОБ», обнаружено, что филаменты сетчатого эндопротеза окружены рыхлой новообразованной соединительной тканью со значительным количеством вновь образованных незрелых кровеносных сосудов, коллагеновые волокна которой циркулярно ориентированы. Выраженность лейкоцитарной инфильтрации минимальна и представлена мононуклеарными лейкоцитами. Деструктивных изменений не выявлено (рис. 10).

При гистологическом исследовании на 60-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан», покрытого «ЭластоПОБ», обнаружено образование рыхлой соединительной ткани со значительным количеством новообразованных со-

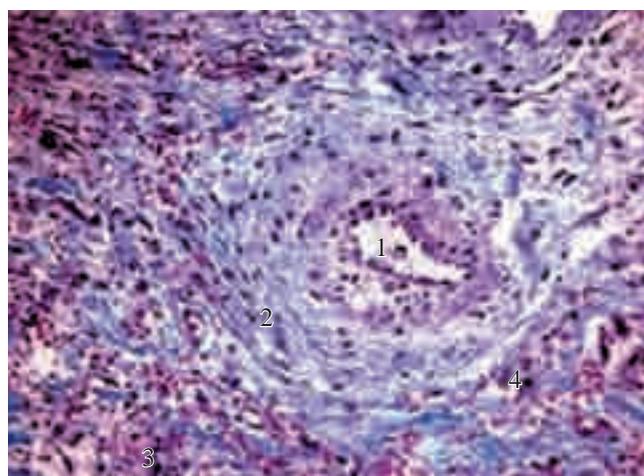


Рис. 9. На микрофотографии в поле зрения попал просвет вновь образованного сосуда соединительной ткани. Отмечаются признаки перивасального воспаления. Коллагеновые волокна четко ориентированы вокруг сосуда. Отмечаются признаки воспалительной реакции: полнокровие сосудов, мононуклеарная нейтрофильная инфильтрация. Просвет сосуда (1), лейкоцитарная инфильтрация (2), полнокровие сосудов (3), отек + разобщение соединительно-тканевых волокон (4). Окраска по Массону. ×400

судов. Коллагеновые волокна образовавшейся соединительной ткани ориентированы циркулярно. Ассоциация лейкоцитов представлена незначительным количеством мононуклеаров (рис. 11).

На основании полученных нами данных можно сделать заключение о том, что на 20-е сутки после имплантации животному сетчатого эндопротеза «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» гистологически в зоне имплантации эндопротеза наблюдается выраженная воспалительная реакция в виде развития в месте контакта «эпикард–эндопротез» выраженного отека ткани с разобщением ее коллагеновых волокон вновь образующейся соединительной

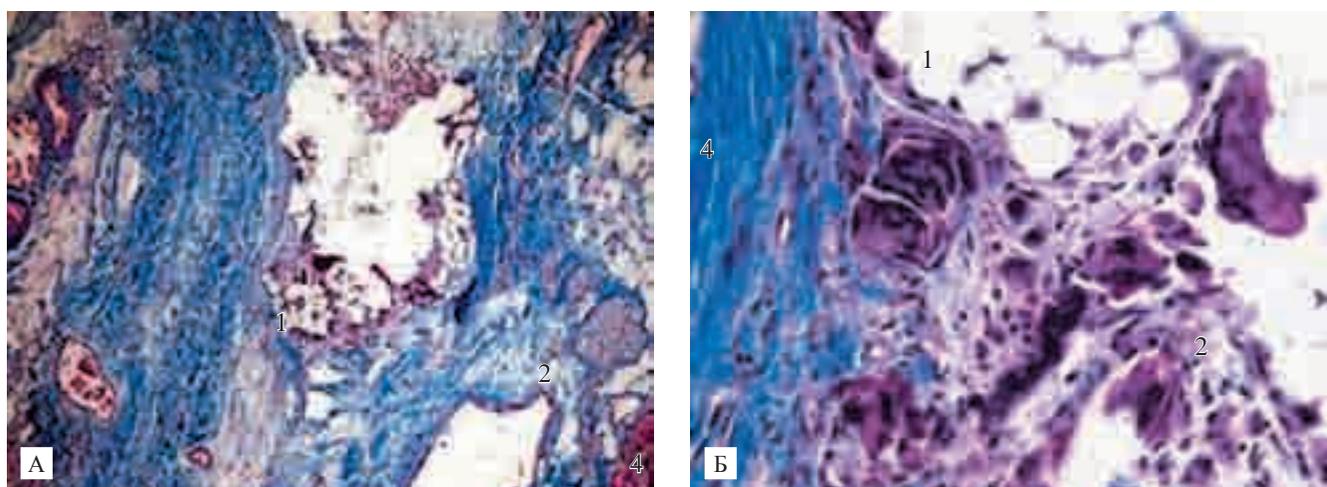


Рис. 10. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 30 суток после имплантации композиционного эндопротеза «Эслан + ЭластоПОБ» на миокард. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4). Окраска по Массону. А –  $\times 100$ ; Б –  $\times 200$

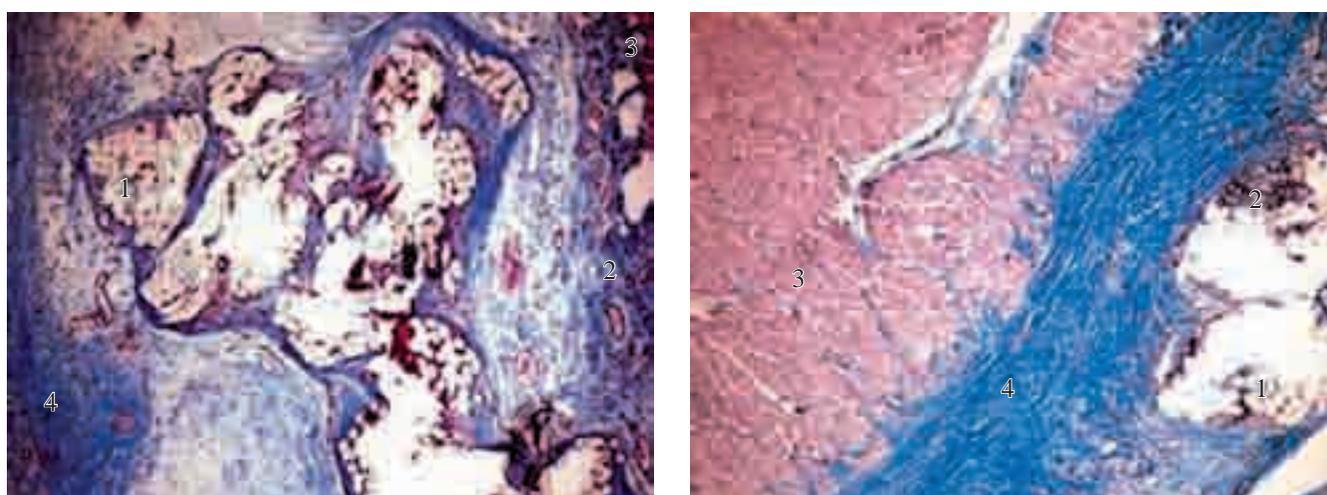


Рис. 11. Гистологические изменения в тканях вокруг филаментов сетки через 60 суток после имплантации композиционного эндопротеза «Эслан + ЭластоПОБ» на миокард. Филаменты сетки (1), лейкоцитарная мононуклеарная инфильтрация (2), миокард (3), вновь образованная соединительная ткань (4). Окраска по Массону.  $\times 100$

тканью, полнокровия кровеносных сосудов, тенденция к упорядочиванию ориентации коллагеновых волокон, а также массивной полинуклеарной инфильтрации. На 30-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза отмечаются снижение степени выраженности отека и более ранняя смена полинуклеарной инфильтрации на смешанную. Коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани имеют циркулярную ориентацию. Также отмечается уменьшение полнокровия сосудов. На 60-е сутки с момента имплантации сетчатого эндопротеза отек ткани отсутствует, ассоциация лейкоцитов представлена незначительным количеством мононуклеаров. Коллагеновые волокна вновь образованной соединительной ткани имеют циркулярную ориентацию.

Сравнивая результаты гистологических исследований после имплантации животным сетчатых эндопротезов «Эслан», «Фторэкс» и «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» на 20, 30 и 60-е сутки после

имплантации, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции, сопровождающиеся элементами воспаления с последующим формированием в зоне имплантации соединительной ткани. Однако в сравнении с сетчатыми эндопротезами «Эслан» и «Фторэкс» при имплантации сетчатого эндопротеза «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» данные проявления менее выражены.

## ВЫВОДЫ

Проводя сравнительную оценку различных искусственных материалов, используемых в качестве эндопротезов для адинамической кардиоластики, можно отметить близкие по своим проявлениям тканевые реакции, сопровождающиеся элементами воспаления с последующим формированием соединительной ткани в зоне имплантации. О биологической совместимости данных материалов свидетельствует отсутствие послеоперационных

осложнений и образование соединительно-тканной капсулы, прорастающей в элементы сетки. Оценка репаративных изменений в зоне имплантации различных эндопротезов не показала каких-либо значимых различий, зависящих от вида имплантируемой сетки. Анализируя данные, полученные нами при гистологическом исследовании микропрепаратов сердца животных на 20, 30 и 60-е сутки после имплантации сетчатых эндопротезов «Эслан», «Фторекс», «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ» по выраженности воспалительного процесса, степени неоангиогенеза, времени, необходимого для циркулярной ориентации коллагеновых волокон вновь образованной соединительной ткани наиболее

предпочтительным выглядит сетчатый эндопротез «Эслан» с покрытием «ЭластоПОБ».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М.* Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2004. С. 321–374 с.
2. *Villemot J.P., Li Y., Schjoth B. et al.* Advanced cardiac failure. New surgical approaches // *Presse Med.* 2000. Vol. 29. № 36. P. 1995–2003.
3. *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.

## О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ ОРГАНИЗАЦИИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

*Минина М.Г.*

Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Организация донорства органов для трансплантации продолжает оставаться наиболее актуальным вопросом отечественной трансплантологии. Дефицит органов для трансплантации воспринимается в России прежде всего через призму совершенствования организационной системы получения донорских органов. Анализ результативности российской трансплантологии, особенно последних лет, убедительно показывает, что в России есть регионы, демонстрирующие положительный опыт развития органного донорства и показатели донорской активности, сравнимые с европейскими. В то же самое время имеющийся донорский потенциал не используется в полной мере в силу ряда причин. Анализ некоторых из них отражен в статье.

*Ключевые слова:* органное донорство, Московский координационный центр органного донорства, трансплантационная инфраструктура.

## TO SOME ORGANIZATIONAL ASPECTS OF ORGAN DONATION

*Minina M.G.*

Moscow coordinating centre of organ donation, Moscow Department of Health

Organization of organ donation for transplantation is one of the most actual problems of Russian Transplantology. Organ shortage for transplantation is perceiving in Russia through the improvement of organizational system of organ donation. An analysis of efficiency of Russian Transplantology demonstrates that there are some parts in Russia showing very positive results in organ donation quite comparable to European data. But at the same time the potential of donor pool is realizing only partially for some reasons. Analysis of few of them is described in the paper.

*Key words:* organ donation, Moscow coordinating centre of organ donation, transplantation infrastructure.

### ВВЕДЕНИЕ

История становления и дальнейшего развития отечественной трансплантологии неразрывно связана как с московскими клиниками, где были выполнены первые в Советском Союзе операции по трансплантации органов, так и непосредственно с городским московским здравоохранением, оказывавшим и оказывающим всемерную поддержку данному направлению медицины. Именно в Москве, в структуре городского здравоохранения в 1995 г. впервые в стране было создано медицинское учреждение – Московский координационный центр органного донорства (МКЦОД), перед которым были поставлены задачи организации и координа-

ции комплексного многоэтапного процесса получения донорских органов для трансплантации [2, 3]. Одновременно с созданием центра был определен перечень городских лечебных учреждений для работы по донорству органов и начата городская программа по трансплантации донорских почек жителям города Москвы в городской клинической больнице № 7. В городском здравоохранении появилась и стала развиваться так называемая трансплантационная инфраструктура, позволяющая оказывать трансплантологическую помощь не только жителям Москвы, но и пациентам из других лечебных учреждений и трансплантационных центров иного ведомственного подчинения.

*Статья поступила в редакцию 17.05.10 г.*

**Контакты:** Минина Марина Геннадьевна, к. м. н., руководитель Московского координационного центра органного донорства.  
Тел. 8-903-581-00-41, e-mail: minmar50@yahoo.com

Количество эффективных доноров в Москве за период с 1995-го по 2009 г. включительно составило 1453 человека. Количество пересаженных органов за этот же период времени представлено в табл. 1.

Таблица 1  
**Результаты работы МКЦОД за 1995–2009 гг. (общее количество трансплантированных органов)**

Сердце	116
Печень	190
Поджелудочная железа + почка	27
Легкое	1
Трахея	1
Тонкая кишка	2
Почка	3164
Итого:	3501

На сегодняшний день в городских учреждениях Москвы оказываются все виды трансплантационной помощи, кроме трансплантации легких и тонкой кишки. Трансплантация органов осуществляется как в городских многопрофильных лечебных учреждениях – ГКБ № 7 и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, интегрированных в городскую систему здравоохранения по большинству направлений оказания помощи населению, в том числе и по оказанию экстренной помощи пациентам с острыми повреждениями головного мозга, – так и в центрах трансплантации федерального подчинения, функционирующих как отдельные учреждения или как подразделения в составе учреждений здравоохранения. На наш взгляд, для успешного развития органного донорства и трансплантологии в отдельно взятом регионе приоритетная роль должна быть отведена созданию и поддержанию в функциональном состоянии организационной структуры, представленной на рис. 1.

Мы считаем, что подобная организационная структура, созданная в отдельно взятом регионе, отвечает требованиям концепции «Self – sufficiency in Transplantation» – «самодостаточности в трансплантологии». Впервые концепция «самодостаточно-



Рис. 1. Организационная блок-схема трансплантационной инфраструктуры региона

сти» была озвучена на Международных консультациях по органному донорству и трансплантологии под эгидой ВОЗ в Мадриде в марте 2010 г. Создание первичной трансплантационной инфраструктуры является 3-й составляющей концепции «самодостаточности» после принятия органного донорства и трансплантологии обществом и наличия в государстве современной и транспарентной законодательной базы [6].

Далее мы рассмотрим отдельные показатели и характеристики работы трансплантационной инфраструктуры Москвы, проанализируем местоположение Московского региона в общей структуре оказания трансплантологической помощи в России, рассмотрим ряд положений подзаконных актов, ограничивающих работу региональной трансплантационной инфраструктуры.

### МОСКОВСКОЕ ОРГАНОЕ ДОНОРСТВО В ОБЩЕРОССИЙСКОЙ СТРУКТУРЕ ОКАЗАНИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

В 2009 г. были опубликованы данные регистра Российского трансплантологического общества (Готье С.В., Мойсюк Я.Г.), отражающие основные тенденции развития органного донорства и трансплантологии в тех российских регионах, где оказывается данный вид медицинской помощи [1]. По уровню донорской активности в виде абсолютного количества эффективных доноров МКЦОД занимает лидирующую позицию в стране. В 2008 и 2009 гг. количество эффективных доноров в Москве составило 135 и 136 доноров соответственно. Динамика процентного соотношения донорской активности Москвы к общему числу эффективных доноров в России представлена на рис. 2.

Давая общую характеристику состоянию органного донорства и трансплантологии в Москве и местоположения Москвы в общероссийской структуре оказания трансплантологической помощи, мы



Рис. 2. Динамика соотношения эффективных доноров Москвы и регионов России

использовали унифицированный метод пересчета количества эффективных доноров и количества выполненных операций трансплантации на миллион населения региона. По результатам Всероссийской переписи населения от 2002 г., численность населения Москвы составляла 10 млн 382 тысячи 754 человека. По данным Федеральной службы государственной статистики, на 1 января 2009 г. численность населения Москвы составила 10 млн 509 тысяч человек.

Данные, представленные в табл. 2, наглядно демонстрируют рост эффективных доноров на 1 млн нас./год с 2006-го по 2009 г. в 1,5 раза (+54,2%) и общего количества трансплантаций на 1 млн нас. в 1,6 раза (+55,8%). Заслуживает внимания тот факт, что на протяжении последних трех лет (2007, 2008, 2009) количество эффективных доноров оставалось примерно одинаковым, тем не менее очевиден существенный рост общего количества трансплантаций в пересчете на 1 млн населения, что позволяет достоверно говорить о том, что устойчивая тенденция роста числа мультиорганых изъятий заняла твердую практическую основу.

На территории города Москвы функционируют 9 учреждений здравоохранения различного ведомственного подчинения, каждое из которых имеет от одной до нескольких трансплантационных программ. Динамика трансплантаций донорских органов в городских и федеральных учреждениях представлена в табл. 3.

За период длительностью в 4 года (2006–2009 гг.) в московских городских учреждениях число операций по трансплантации донорских органов выросло в 2 раза (+103,3%), в федеральных учреждениях – в 1,2 раза (+22,3%). Для сравнения: во всех федеральных центрах трансплантации, функционирующих на территории других, кроме Москвы, регионов России, в 2008 г. суммарно было выполнено 58 операций трансплантации органов от трупных доноров. Перечень этих центров и их активность

Таблица 2

**Донорская активность Москвы на 1 млн нас./год**

Период	Население Москвы	Эффективные доноры/млн нас./год	Общее количество трансплантаций/млн нас./год
2006	10,4	8,4	19,9
2007	10,4	12,1	27,1
2008	10,4	12,98	28,5
2009	10,5	12,95	31,0

Таблица 3

**Динамика трансплантаций донорских органов в городских и федеральных центрах трансплантации**

Период	Московские городские центры трансплантации	Российские федеральные центры трансплантации на территории города Москвы
2006	92	114
2007	149	133
2008	161	135
2009	187	139

по трансплантации трупных органов в 2008 г. представлены в табл. 4.

Анализ вышеприведенных данных позволяет сделать промежуточный вывод о том, что обеспечение донорскими органами федеральных учреждений реализуется преимущественно за счет работы учреждений здравоохранения муниципального подчинения и учреждений субъектов Федерации. В соответствии с приказом № 357 МЗ и СР РФ и приказом № 40 РАМН от 25 мая 2007 г. суммарно по всей России насчитывается 66 учреждений, имеющих разрешение на изъятие органов и тканей для трансплантации, из которых федеральных – 26, учреждений здравоохранения субъектов Российской Федерации – 29, муниципальных учреждений здравоохранения – 9, других ведомственных учреж-

Таблица 4

**Трансплантации трупных органов в федеральных учреждениях регионов РФ (кроме Москвы)**

Наименование учреждения	Трансплантация почки	Трансплантация печени	Трансплантация сердца	Итого:
Государственный медицинский университет, С.-Петербург	5	–	–	5
ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», С.-Петербург	–	15	–	15
Государственный медицинский университет, Самара	33	1	–	34
Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина», Новосибирск	–	–	4	4
Итого:	38	16	4	58

дений – 2. При столь внушительном количественном перечне федеральных учреждений, которым разрешена работа по органному донорству, реальную работу успешно реализуют только 3 федеральных учреждения – два в Москве (ФНЦТИО МЗ и СР РФ, РДКБ МЗ и СР РФ) и одно в Самаре. Работа федеральных учреждений по органному донорству пока направлена преимущественно на собственные потребности в трансплантации органов, но по мере роста донорской активности стали создаваться успешные прецеденты кооперации с учреждениями иного ведомственного подчинения и учреждениями близлежащих регионов. На наш взгляд, самостоятельную работу федеральных учреждений в области органного донорства необходимо отнести к одному из успешных организационных прорывов в отечественной трансплантологии за последние три года. Развитие и совершенствование данной практики, несомненно, будет способствовать укреплению позиций отечественной трансплантологии как внутри страны, так и за ее пределами.

### ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ И РЕСУРСЫ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА МОСКВЫ

Несмотря на лидирующие позиции, которые занимает Москва в общей структуре донорской и трансплантационной активности России, данный регион в то же время испытывает колоссальную нагрузку на собственную донорскую службу в связи с наибольшей концентрацией именно на территории Москвы учреждений, оказывающих трансплантологическую помощь. Учреждения и трансплантационные программы, функционирующие в Москве, представлены в табл. 5.

Общее количество трансплантационных программ в Москве – 18. На городские учреждения Москвы приходится 5 программ, остальные программы функционируют в федеральных центрах трансплантации. Потребность и обеспеченность донорскими органами каждой программы различаются. В качестве примера рассмотрим данные по листу ожидания на трансплантацию донорской почки как наиболее востребованного органа. В 2009 г. среднегодовое количество реципиентов в общем листе ожидания на трансплантацию донорской почки, сформированного из потребностей каждого отдельно взятого центра трансплантации, составило 365,8 человека. При этом число трансплантаций донорской почки в 2009 г. во всех центрах трансплантации города Москвы составило 236. В 2009 г. потребность общего листа ожидания на трансплантацию трупной почки была удовлетворена на 64,5%. С учетом преимущества локального «центр-ориентированного» фактора в системе распределения донорских органов в отдельных центрах (ГКБ № 7 и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского) годовая обеспеченность донорскими почками локальных листов ожидания составила в 2009 г. 91,7 и 93,3% соответственно. В некоторых центрах, например ФНЦТИО и РНЦХ, обеспеченность органами программ трансплантации трупной почки составила в 2009 г. 36,7 и 35,1% соответственно.

Трансплантации экстраренальных органов (сердце, печень, поджелудочная железа) в настоящее время уже не являются единичными с точки зрения количества выполняемых операций, но в то же время число трансплантаций экстраренальных органов пока не превышает 1/3 от общего объема трансплантаций всех органов. Численность общего листа ожидания на трансплантацию сердца в 2009 г.

Таблица 5

Трансплантационные программы Москвы

Наименование учреждения	Ведомственное подчинение	Трансплантационные программы					
		Сердце	Печень	Поджелудочная железа	Почка	Легкое	Итого
НИИ СП им. Склифосовского	Департамент здравоохранения города Москвы	√	√	√	√		4
ГКБ № 7	Департамент здравоохранения города Москвы				√		1
ФНЦТИО	МЗ и СР РФ	√	√	√	√		4
РНЦХ	РАМН		√	√	√	√	4
НИИ урологии	МЗ и СР РФ				√		1
119-я МСЧ	ФМБА				√		1
ГНЦ	РАМН				√		1
РДКБ	МЗ и СР РФ				√		1
НЦССХ им. Бакулева	РАМН	√					1
Итого:		3	3	3	8	1	18

в Москве составила 30 человек, на трансплантацию печени – 153 человека. При этом число трансплантаций сердца в 2009 г. составило 28 операций, печени – 52 операции. Анализируя факторы и условия, в которых развивалось экстраренальное донорство органов и их трансплантация в Москве, необходимо отметить ключевую роль переломного изменения идеологии в процессе организации органного донорства, а именно приоритет диагностике смерти мозга. Эпидемиология смерти мозга, основанная на анализе смертности от первичных и вторичных повреждений головного мозга в отделениях интенсивной терапии, на сегодняшний день является наиболее известным инструментом во всем мире, позволяющим установить эффективность идентификации потенциальных доноров [4, 5, 8]. В России исследований по эпидемиологии смерти мозга не проводилось. Диагностика смерти мозга в нашей стране пока не вошла в клиническую практику как привычный, а в ряде случаев и безальтернативный метод констатации смерти человека. В подавляющем большинстве случаев констатация смерти человека осуществляется на основании традиционных сердечно-легочных критериев. В России развитие диагностики смерти мозга напрямую было связано с деятельностью трансплантологической службы. Пока в Москве и в других регионах России сохраняется практика, когда при наличии клинических признаков смерти мозга диагноз смерти мозга не констатируется в случае, если пациент не является потенциальным донором. Это не позволяет достоверно установить, какую долю среди пациентов отделений интенсивной терапии составляют пациенты с клиническими признаками смерти мозга. Кроме того, это значительно ограничивает развитие органного донорства и трансплантологии. России необходима современная инструкция по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга, предусматривающая в том числе и возможность прекращения бессмысленного и дорогостоящего реанимационного пособия, в случае констатации у пациента диагноза смерти мозга.

По данным зарубежных авторов [7], в исследованиях по эпидемиологии смерти мозга четко прослеживается значительная разница между количеством пациентов с клиническими признаками смерти мозга и количеством пациентов, которым был поставлен диагноз смерти мозга с последующей нотификацией службы органного донорства. Необходимо учитывать, что тотальная гибель головного мозга вызывает клинически нестабильное состояние пациентов, требующее раннего агрессивного реанимационного пособия, направленного прежде всего на поддержание кровообращения и дыхания. Если проводимое реанимационное пособие не отвечает этим требованиям, неизбежно происходит необ-

ратимая остановка кровообращения до момента констатации смерти мозга у пациента. Кроме того, пациент с острым повреждением головного мозга и прогрессирующим ростом внутричерепного давления в условиях отделения интенсивной терапии неизбежно подвергается воздействию массивных доз различных седативных препаратов (бензодиазепины, барбитураты, наркотические препараты и т. д.) в виде монотерапии одним препаратом или комбинации из нескольких. Действующая Инструкция по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга от 2001 г. требует исключить воздействие седативных препаратов центрального действия на момент диагностики смерти мозга. Способ исключения Инструкция не предлагает. Учитывая длительный период выведения данных препаратов из организма, большинство зарубежных стран отказалось от практики исключения данных препаратов путем определения их метаболитов в моче и крови (химический анализ), заменив это на исследование кровотока по магистральным сосудам головного мозга. Россия пока этой практики не имеет, предоставляя тем самым региональным донорским службам самостоятельно решать данную проблему.

F. Procaccio [7] предлагает использовать несколько просто исчисляемых показателей для определения уровня идентификации потенциальных доноров в отделениях интенсивной терапии. Результаты предлагается оценивать как низкие – «Н», хорошие – «Х» и отличные – «О» в зависимости от полученных численных значений.

**ПОКАЗАТЕЛЬ 1 (ПОК 1) = N эффективных доноров / N умерших от острых повреждений головного мозга**

Если **ПОК 1** находится в пределах 0–15% – это низкий уровень идентификации потенциальных доноров и вообще донорской активности; 16–25% – хороший уровень; более 25% – отличный уровень.

**ПОКАЗАТЕЛЬ 2 (ПОК 2) = N диагнозов «смерть мозга» / N умерших от острых повреждений головного мозга**

Если **ПОК 2** находится в пределах 0–20% – это низкий уровень диагностики смерти мозга; 21–40% – хороший уровень; более 40% – отличный уровень.

**ПОКАЗАТЕЛЬ 3 (ПОК 3) = N пациентов с остановкой кровообращения, наступившей до смерти мозга / N диагнозов «смерть мозга»**

Данный показатель демонстрирует недостаточный уровень реанимационного лечения, если находится в пределах 16–100%; хороший уровень – 5–15%; отличный уровень – менее 5%.

Применительно к базе данных Москвы вышеприведенные показатели выглядят следующим об-

разом. На рис. 3 и 4 представлены исходные данные донорской активности Москвы в 2009 г. Исходя из данных рис. 3, ПОК 1 составляет 18,4%, что позволяет идентифицировать Москву как регион с хорошим уровнем идентификации потенциальных доноров. ПОК 2, составляющий 9,8%, относит Москву к регионам с низким уровнем диагностики смерти мозга. Несмотря на лидирующие позиции Москвы в диагностике смерти мозга среди других регионов России, большинство стран Европейского Союза имеют более высокие значения данного показателя. Например, Италия с уровнем донорства 20 доноров на 1 млн нас. в год имеет ПОК 2, равный 34,9%. В ряде стран Евросоюза с высокими показателями донорства на уровне 35–40 доноров на 1 млн нас. в год, ПОК 2 составляет 50% и более.

Качество оказываемого реанимационного пособия пациентам с острыми повреждениями голов-

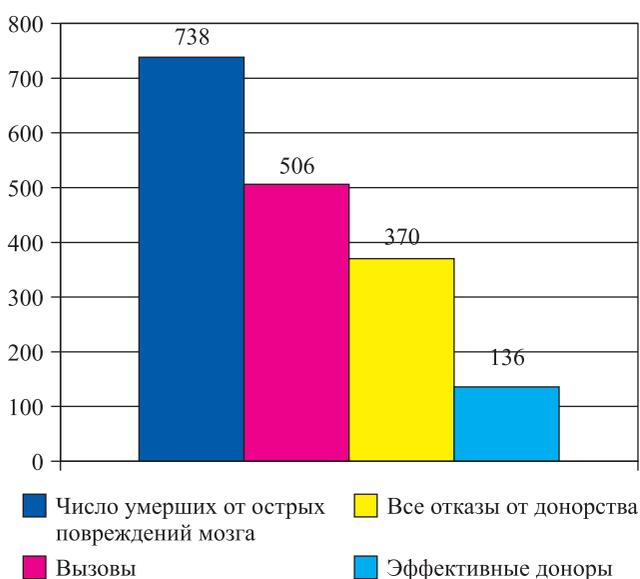


Рис. 3. Донорская активность Москвы в 2009 г.

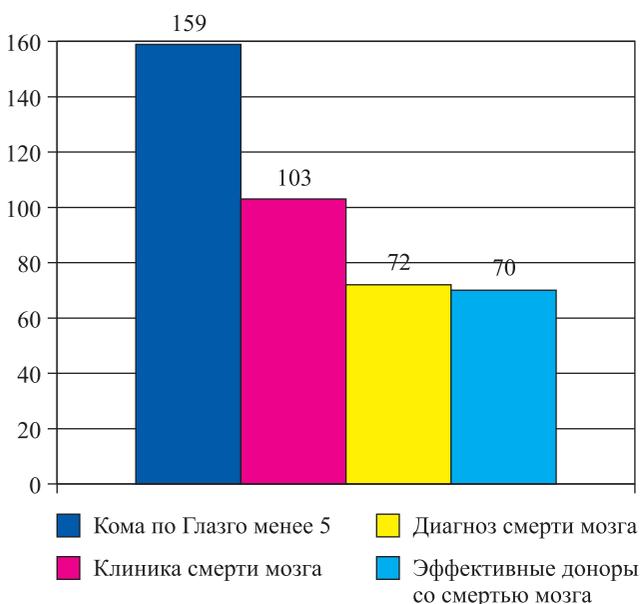


Рис. 4. Диагностика смерти мозга в Москве в 2009 г.

ного мозга, безусловно, способствует снижению смертности от данных повреждений, но в то же самое время и оказывает прямое влияние на показатели донорской активности и качество трансплантатов. С этой точки зрения чрезвычайно важен ПОК 3, имеющий в числителе количество пациентов, у которых остановка кровообращения предшествовала диагностике смерти мозга. В 2009 г. в Москве мы зарегистрировали 159 пациентов с острыми повреждениями головного мозга, чей неврологический статус по шкале Глазго оценивался менее 5 баллов. Клинические признаки смерти мозга были зарегистрированы только у 103 пациентов, а юридический диагноз смерти мозга констатирован у 72 пациентов. В разные сроки наблюдения у 56 пациентов, имеющих тяжелый неврологический статус по Глазго, наступила остановка кровообращения, предшествовавшая диагностике смерти мозга. ПОК 3 для Москвы в 2009 г. составил 77,8%, что говорит о необходимости видоизменения характера и объема оказываемой реанимационной помощи пациентам с острыми повреждениями головного мозга, в нашем случае – потенциальным донорам.

Анализируя факторы, ограничивающие полноценное использование ресурсов органного донорства Москвы, нельзя не привести суммарные данные по итогам работы с пулом потенциальных доноров в 2009 г. (рис. 5). Более половины потенциальных доноров не были использованы вследствие наличия различных инфекций с парентеральным путем передачи (19%) и наличия медицинских противопоказаний к изъятию органов (32%).

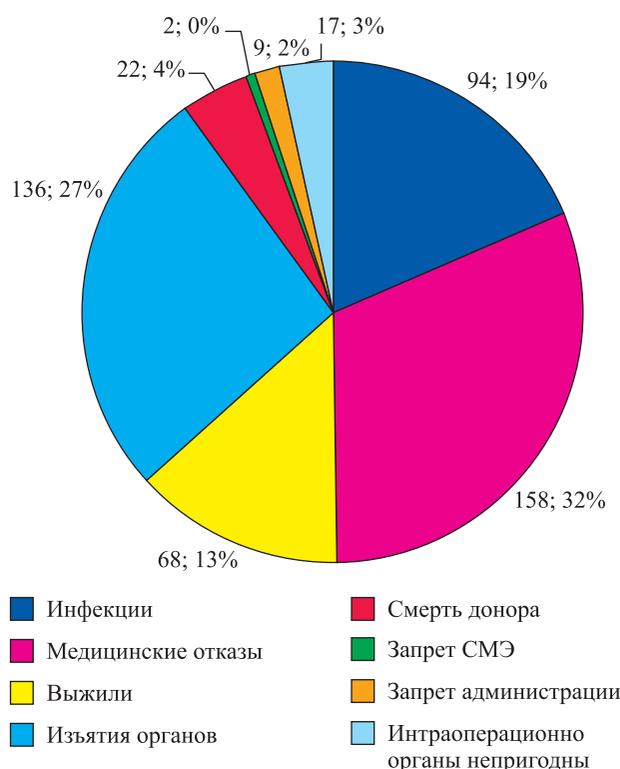


Рис. 5. Пул потенциальных доноров – итоги 2009 г.

Доля потенциальных доноров с медицинскими противопоказаниями в Москве выше, чем в странах Евросоюза, где данный показатель не превышает 25%. Кроме того, с 2006 г. число потенциальных доноров с медицинскими противопоказаниями выросло в Москве на 12%. Данный факт напрямую связан с увеличением числа потенциальных доноров с первичными повреждениями головного мозга сосудистого генеза на фоне тяжелых форм гипертонической болезни. Среди нозологических форм, послуживших причиной отказа от донорства органов в 2009 г., доля потенциальных доноров с тяжелыми и злокачественными формами гипертонической болезни составила 43%.

«Традиционной» причиной отказа от донорства в России считается наличие у потенциальных доноров инфекций с парентеральным путем передачи – ВИЧ, инфекционные вирусные гепатиты, сифилис. Как мы видим из данных, приведенных выше, в течение года потери пула потенциальных доноров по этой причине составляют 19%. В некоторые годы инфицированность донорской популяции достигала и 25%. Приветствуя в целом абсолютную необходимость обеспечения инфекционной безопасности в трансплантации органов и тканей, в то же время необходимо признать, что с учетом дефицита органов для трансплантации перечень инфекционных заболеваний, составляющий абсолютные противопоказания к донорству органов, должен быть пересмотрен с целью исключения ряда позиций, не представляющих угрозы жизни реципиентам, в частности – сифилис.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Давая заключение представленному материалу, хотелось бы обозначить ряд позиций, способствующих дальнейшему продвижению и развитию отечественной трансплантологии, и представить ряд ограничений, которые, на наш взгляд, препятствуют наиболее полному использованию донорского потенциала.

Бесспорным положительным фактом является общая модернизация получения донорских органов для трансплантации не только в Москве, но и в других крупных городах и регионах России. В профессиональном трансплантологическом сообществе сложилось четкое осознание того факта, что функциональная емкость отечественной трансплантологии может расти только на хорошо организованной повсеместно инфраструктуре органного донорства. Региональные координационные центры органного донорства должны составлять основу данной инфраструктуры. На наш взгляд, опыт Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска наглядно демонстрирует данное утверждение.

Но даже современная трансплантационная инфраструктура может стать бездейственным инструментом в условиях отсутствия подзаконных нормативных актов, регулирующих процесс получения донорских органов для трансплантации. Несмотря на то, что Москва относится к регионам с хорошим уровнем идентификации потенциальных доноров, имеющийся донорский потенциал не может быть использован в полной мере ввиду несоответствия требований ряда подзаконных актов реальным условиям получения и использования донорских органов в клинической трансплантации. Необходима модернизация действующей Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга в части, касающейся использования седативных препаратов у пациентов с клиническими признаками смерти мозга. Не менее актуальным является вопрос о необходимости особого регулирования инфекционной безопасности трансплантации органов и тканей с позиции четкого разграничения перечня инфекций на группы абсолютных противопоказаний для донорства органов, относительных противопоказаний и инфекций, не являющихся противопоказанием для донорства органов и тканей.

Безусловно, для решения перечисленных вопросов необходим административный потенциал. Но, на наш взгляд, недостаточно используется общественный потенциал в рамках функционирования профессиональных общественных организаций, которых в России зарегистрировано уже несколько. Профессиональный уровень и мотивация трансплантологического сообщества в России очень высоки. Это мощные инструменты, которые необходимо использовать в решении текущих и перспективных задач.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г. и др.* Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 8–16.
2. *Минина М.Г.* Практические аспекты трансплантационной координации в Москве // Материалы городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантации органов». М., 2008. С. 27–28.
3. *Минина М.Г.* Комплексный подход в обеспечении эффективного донорства органов для трансплантации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.
4. *Barber K., Falvey S., Hamilton C., Collet D., Rudge C.* Potential for organ donation in the United Kingdom: audit of intensive care records // *BMJ*. 2006. Vol. 332. P. 1124.
5. *Gore S.M., Cable D.J., Holland A.J.* Organ donation from intensive care units in England and Wales: two year

- confidential audit of deaths in intensive care // *BMJ*. 1992. Vol. 304. P. 349–355.
6. *Martin D., Noel L.* An Overview of Self – sufficiency in Transplantation. The Madrid Conference on Organ Donation and Transplantation. Madrid, 2010.
  7. *Procaccio F., Rizzato L., Ricci A., Venettoni S., Costa A.N.* Indicators of efficiency in potential organ donor identification: preliminary results from the national registry of deaths with acute cerebral lesions in Italian intensive care units.
  8. *Wesslau C., Grosse K., Kruger R. et al.* How large is the organ donor potential in Germany. Results of an analysis of data collected on deceased with primary and secondary brain damage in intensive care unit from 2002 to 2005 // *Transplant. Int.* 2007. Vol. 20. P. 147–157.

## ИТОГИ МЕЖЛАБОРАТОРНОЙ ПРОГРАММЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТКАНЕВОГО ТИПИРОВАНИЯ

*Абрамов В.Ю.<sup>1,2</sup>, Гулидова О.В.<sup>3</sup>, Лебедева Л.Л.<sup>4</sup>, Попова Л.К.<sup>1</sup>, Мацуленко Е.Н.<sup>1</sup>, Калужина Н.Н.<sup>1</sup>*

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

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

<sup>3</sup> ЗАО «БиоХимМак»

<sup>4</sup> ГУЗ «Банк стволовых клеток» Департамента здравоохранения г. Москвы

Молекулы HLA служат основной мишенью иммунного аллораспознавания. Эффективность трансплантации прямо зависит от совпадения результатов, получаемых разными HLA-лабораториями. В работе обсуждаются результаты, представленные 12 лабораториями тканевого типирования в рамках инициативной программы контроля качества тканевого типирования в 2009 г.

*Ключевые слова:* HLA, тканевое типирование, контроль качества.

## RESULTS OF COLLABORATIVE STUDY FOR TISSUE TYPING QUALITY CONTROL

*Abramov V.Y., Gulidova O.V., Lebedeva L.L., Popova L.K., Matsulenko E.N., Kaluzhina N.N.*

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

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

<sup>3</sup> BioChemMack joint-stock company

<sup>4</sup> The Stem Cell Bank of the Public Health Department of Moscow

HLA molecules appear to be the principal target of immune allorecognition. The efficiency of transplant directly depends on coincidence of the data obtained by different HLA laboratories. This study discusses the results produced by 12 tissue typing labs in the framework of the initiative program for tissue typing quality control in 2009.

*Key words:* HLA, tissue typing, quality control.

Молекулы HLA, отличающиеся уникальным генетически детерминированным полиморфизмом, играют ключевую роль в поддержании гомеостаза иммунной системой. При пересадке органов и тканей человека молекулы HLA становятся основной мишенью иммунного аллораспознавания. Идентичность донора и реципиента по HLA предупреждает отторжение и благоприятствует длительному сохранению функции аллотрансплантата [3].

Внедрение в широкую практику молекулярно-генетических способов тканевого типирования позволило за последние годы унифицировать методическую сторону работы большинства лабораторий, исследующих HLA, и существенно повысить точность и воспроизводимость результатов типирования [5, 6]. Достижению успехов во многом способствовали программы контроля качества исследований, на постоянной основе уже много лет

*Статья поступила в редакцию 17.03.10 г.*

**Контакты:** Абрамов Владимир Юрьевич, зав. лаб. трансплантационной иммунологии ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.

**Тел.** 8 (499) 193-76-97, **e-mail:** v\_abramov@list.ru

проводимые за рубежом. Результативная, но не получившая, к сожалению, развития программа контроля качества серологического типирования антигенов HLA была осуществлена в СССР в середине 1980-х годов Ю.М. Зарецкой с сотрудниками [1]. Сведениями о каких-либо других выполнявшихся или существующих в нашей стране программах контроля качества тканевого типирования мы не располагаем.

Целью данной работы было проведение первой в России и Белоруссии межлабораторной программы контроля качества HLA-типирования и анализ ее результатов. Идея проведения программы была высказана специалистами в области тканевого типирования из этих стран и организационно поддержана компанией ЗАО «БиоХимМак».

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состав участников межлабораторной программы контроля качества HLA-типирования формировался на добровольной основе. Единственным обязательным условием участия в программе было выполнение типирования молекулярно-генетическим методом, поскольку предусматривалось, что материал для исследования будет предоставлен в замороженном виде.

Каждый участник получил по 5 пронумерованных образцов замороженной венозной крови для исследования. Объем каждого образца крови составлял 5 мл в пробирке с ЭДТАNa<sub>2</sub> (Sarstedt, Германия). Донорами крови служили 5 здоровых добровольцев (4 женщины и 1 мужчина). После венопункции пробирки с кровью были заморожены и хранились при -20 °C в течение 30 сут. Транспортировка образцов

осуществлялась экспресс-доставкой в термоконтейнере с сухим льдом.

Применяемый метод экстракции ДНК был оставлен на усмотрение участника. Программой предусматривалось типирование локусов HLA A\*/B\*/DRB1\* на низком уровне разрешения (две цифры после звездочки), соответствующем типированию частных серологических специфичностей. Вместе с тем за каждым участником сохранялось право самостоятельно решить, какие гены HLA, каким методом и на каком уровне разрешения он будет типировать.

Оценку результатов проводили по принципу максимального согласия (консенсуса), то есть за истинный результат типирования образца принимался результат, полученный большинством участников (консенсус-фенотип).

Выпадающим результатом считалось отклонение сообщенного участником фенотипа от консенсус-фенотипа. Оценку конкордантности типирования полных A\*/B\*/DRB1\* фенотипов выполняли по формуле: (общее число сообщенных фенотипов – число выпадающих фенотипов) x 100% / общее число сообщенных фенотипов. Оценку конкордантности типирования отдельных локусов выполняли по аналогичным формулам.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Предложение принять участие в программе было сделано 18 лабораториям, занимающимся тканевым типированием. Согласием ответили 16 лабораторий. Результаты проведенных исследований получены из 12 лабораторий (табл. 1).

Одиннадцать участников типировали локусы A\*/B\*/DRB1\*, один участник – только DRB1\*.

Таблица 1

Список участников программы

Город	Участник	Типированные локусы HLA	Метод выделения ДНК	Метод типирования
Екатеринбург	Областная детская клиническая больница № 1 Центр детской онкологии и гематологии	A*/B*/DRB1*	Колоночная фильтрация, Qiagen	SSP, Invitrogen
Минск	Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии МЗ Республики Беларусь	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Invitrogen (ручной метод)	SSP, Invitrogen
Москва	ГУЗ «Банк стволовых клеток» Департамента здравоохранения г. Москвы	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Qiagen (на полуавтоматическом анализаторе KingFisher)	SSO, Invitrogen
Москва	ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Invitrogen (ручной метод)	SSP, SSO Invitrogen

Окончание таблицы 1

Город	Участник	Типированные локусы HLA	Метод выделения ДНК	Метод типирования
Москва	Московский координационный центр органного донорства (МКЦОД) ГKB № 11	DRB1*	Растворы для выделения ДНК методом высаливания (ДНК-технология)	ДНК-технология
Москва	Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Invitrogen (ручной метод)	SSO, SSP Invitrogen
Москва	ГУЗМ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Qiagen (на полуавтоматическом анализаторе KingFisher)	SSO, One Lambda
Нижний Новгород	ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России»	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Invitrogen (ручной метод)	SSP, Invitrogen
Самара	ГУЗСО «Клинический центр клеточных технологий»	A*/B*/DRB1*	Колоночная фильтрация, Macherey-Nagel	SSO, One Lambda
Санкт-Петербург	Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. Павлова. Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой	A*/B*/DRB1*	Колоночная фильтрация, Protrans	SSP, Protrans
Киров	ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»	A*/B*/DRB1*	Магнитная сепарация Invitrogen (автоматическая станция iPrep Purification Instrument)	SSO, Invitrogen
Челябинск	СПКОГУП «Челябинская областная станция переливания крови»	A*/B*/DRB1*	Колоночная фильтрация, Protrans	SSP, Invitrogen, Biotest, ДНК-технология

Представленные 10 участниками результаты соответствовали низкому уровню разрешения. Один участник сообщил результаты типирования DRB1\* с высоким разрешением, которые при анализе были сведены к низкому разрешению.

Более половины участников использовали метод экстракции ДНК с применением парамагнитных частиц.

Для типирования локусов HLA участники применяли два метода: SSP (*sequence specific primers*) и SSO (*sequence specific oligonucleotides*). Из 12 участников метод SSP использовали 8 лабораторий, метод SSO – 6 лабораторий, 2 лаборатории сочетали оба метода.

При расчете показателя суммарной конкордантности типирования полных A\*/B\*/DRB1\* фенотипов использовали результаты 11 лабораторий, сообщивших результаты типирования всех трех локусов HLA. В обобщенном виде результаты исследований представлены на рисунке.

Консенсус-фенотип образца № 1: HLA A\*02,03 B\*35,38 DRB1\*04,16. Конкордантность 82%. Результат типирования локуса B\*, сообщенный одним участником как B16, был учтен как конкордантный, хотя по формальным признакам не соответствовал номенклатуре. Выпадающие результаты получены

одним участником при типировании локусов B\* и DRB1\* и одним участником при типировании локуса DRB1\*.

Консенсус-фенотип образца № 2: HLA A\*02,31 B\*50,52 DRB1\*01,07. Конкордантность 91%. Результат типирования локуса B\*, сообщенный одним участником как B21, был учтен как конкордантный, хотя по формальным признакам не соответствовал номенклатуре. Один выпадающий результат получен при типировании локуса B\*.

Консенсус-фенотип образца № 3: HLA A\*02,24 B\*07,27 DRB1\*08,13. Конкордантность 82%. Выпадающие результаты получены двумя участниками при типировании локуса DRB1\*, причем в одном случае образец был типирован как гомозиготный DRB1\*13,13.

Консенсус-фенотип образца № 4: HLA A\*02,26 B\*07,51 DRB1\*11,13. Конкордантность 91%. Выпадающий результат получен одним участником при типировании локуса B\*.

Консенсус-фенотип образца № 5: HLA A\*24,33 B\*07,14 DRB1\*08,15. Конкордантность 91%. Одним участником образец был типирован как гомозиготный DRB1\*15,15.

Во всех случаях консенсус-фенотипы соответствовали понятию *full-house* (гетерозиготность по

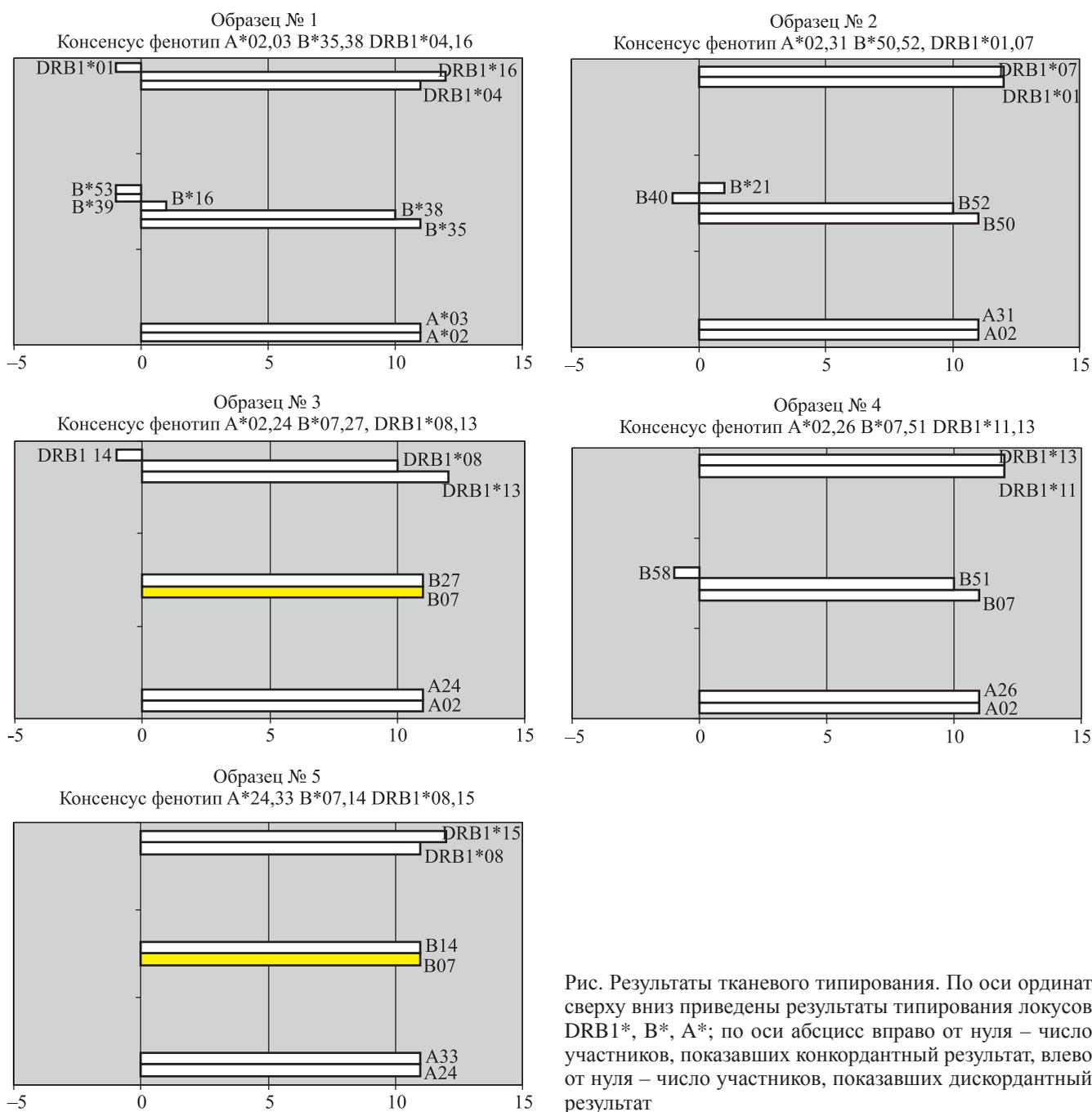


Рис. Результаты тканевого типирования. По оси ординат сверху вниз приведены результаты типирования локусов DRB1\*, B\*, A\*; по оси абсцисс вправо от нуля – число участников, показавших конкордантный результат, влево от нуля – число участников, показавших дискордантный результат

всем исследованным локусам). Достичь полной конкордантности результатов всех участников не удалось ни в одном случае (табл. 2).

Наиболее разноречивые результаты были получены при типировании образцов № 1 и № 3. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что все выпадающие результаты были представлены двумя из 11 участников, типировавших все три локуса HLA, и, таким образом, 9 лабораторий достигли полной конкордантности результатов.

Что касается типирования отдельных локусов HLA, 100-процентная конкордантность была достигнута только при типировании локуса A\* (табл. 3). Выпадающие результаты были получены при типировании локуса B\* двумя участниками, суммарно представившими 4 выпадающих ре-

Таблица 2  
**Конкордантность типирования полных фенотипов HLA**

Образец	Всего типирований (n)	Выпадающий результат (n)	Конкордантность (%)
№ 1	11	2	82
№ 2	11	1	91
№ 3	11	2	82
№ 4	11	1	91
№ 5	11	1	91

зультата, и при типировании локуса DRB1\* двумя участниками, также суммарно представившими 4 выпадающих результата.

Таблица 3  
**Конкордантность типирования отдельных локусов HLA**

Локус HLA	Всего типирований (n)	Выпадающий результат (n)	Конкордантность (%)
A*	55	0	100
B*	55	4	93
DRB1*	60	4	93

## ОБСУЖДЕНИЕ

Теоретические расчеты и многолетний практический опыт убеждают в том, что для достижения тканевой совместимости поиск реципиента (при пересадке органов) или донора (при пересадке гемопоэтических тканей) аллотрансплантата придется вести среди тысяч или даже миллионов индивидуумов [2]. Из этого со всей очевидностью вытекает, что медицинские учреждения, выполняющие пересадку и/или заготовку органов и тканей, должны входить в состав крупных объединений, в пределах которых трансплантаты перемещаются туда, где находится совместимый реципиент. Несмотря на сложность задачи, подобные трансплантационные объединения давно и весьма успешно функционируют в Западной Европе и США [4].

Не подлежит сомнению, что эффективность работы трансплантационных сетей и регистров напрямую зависит от точности и воспроизводимости результатов тканевого типирования. Никто не возьмется утверждать, что существуют методы лабораторного исследования, свободные от погрешностей. Однако вопрос следует поставить иначе: насколько эти погрешности часты? Немалый труд по транспортировке трансплантатов имеет смысл, а достижение совместимости и просто возможно лишь тогда, когда результаты типирования HLA, получаемые разными лабораториями, систематически совпадают.

На первый взгляд, неплохая конкордантность результатов типирования полного фенотипа A\*/B\*/DRB1\*, полученных нашими участниками, вселяет оптимизм, однако при более пристальном их рассмотрении мы вряд ли сможем признать итог удовлетворительным в полной мере. Прежде всего ни один образец крови не был типирован всеми участниками одинаково. Во-вторых, участники не смогли достичь 95%-ного уровня конкордантности, на котором уже достаточно давно работают лаборатории Европы и Северной Америки [5]. Наконец, типирование отдельных локусов HLA продемонстрировало достаточно высокий процент расхождений. Для сравнения: в лабораториях трансплантационного объединения «Евротрансплант» степень отклоне-

ния в результатах типирования отдельных локусов HLA колеблется в пределах 0,3–0,8% [6].

По степени конкордантности результатов всех участников можно разделить на две неравные группы. В большую по численности группу попадают девять лабораторий, достигших полной конкордантности результатов. Эти участники применяли разные способы экстракции ДНК, разные методы типирования и пользовались реагентами разных производителей, из чего можно заключить, что указанные факторы не сказываются в настоящее время на качестве тканевого типирования. Поскольку большинству коллективов удалось получить полностью совпадающие результаты типирования, становится очевидным, что отклонения в результатах, полученных двумя остальными участниками, скорее всего, обусловлены не исходно низким качеством каких-либо определенных образцов биоматериала, а проблемами, возникшими на лабораторно-исследовательском этапе.

Несмотря на то, что приведенные результаты не дают всеобъемлющей картины положения дел, а являются, по сути, констатацией *status quo* лишь в некоторых лабораториях, занимающихся типированием HLA, их ценность и полезность, прежде всего как результатов коллективного исследования, выполненного впервые за многие годы, на наш взгляд, неоспорима. Мы планируем продолжить данную программу и повысить ее информативность, предлагая для исследования образцы с редкими или сложными фенотипами. Сознывая, что эффективность любой программы оценки качества во многом зависит от того, насколько активно участвуют в ней специалисты разных лабораторий, мы призываем всех коллег: присоединяйтесь.

*Авторы благодарят сотрудников компании ЗАО «БиоХимМак», оказывавших помощь в организации исследования.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю., Калужина Н.Н. и др. Итоги Всесоюзной программы клеточного обмена // Гематология и трансфузиология. 1986. № 5. С. 58–60.
2. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. HLA 50 лет: 1958–2008. Тверь: Триада, 2008. 152 с.
3. Снелл Дж., Доссе Ж., Натенсон С. Совместимость тканей. М.: Мир, 1979. 501 с.
4. Tilney N.L. Transplant. From myth to reality. London: Yale University Press, 2003. 320 p.
5. [www.ctstransplant.org/public/newsletters/2004/pdf/2004-1/pdf?ts](http://www.ctstransplant.org/public/newsletters/2004/pdf/2004-1/pdf?ts), доступ 18 ноября 2009 г.
6. [www.eurotransplant.nl/files/annual\\_report/AR2000.pdf](http://www.eurotransplant.nl/files/annual_report/AR2000.pdf), доступ 18 ноября 2009 г.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИМПЛАНТИРУЕМОГО РОТОРНОГО НАСОСА И ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА НА ИМИТАТОРЕ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Коньшьева Е.Г., Иткин Г.П., Дозоров К.Н., Кудинов В.Л., Шумаков Д.В.*

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

В работе был проведен анализ динамики взаимодействия роторного насоса, подключенного по схеме «левый желудочек – аорта», и левого желудочка сердца в условиях нормы и сердечной недостаточности с использованием данных, полученных на имитаторе системы кровообращения. Определены границы допустимых режимов работы роторного насоса, исключая обратный сброс через насос из аорты в левый желудочек и развитие отрицательного давления на входе насоса. Причем данные границы зависят от степени сердечной недостаточности, что подтверждает необходимость контроля скорости вращения импеллера в диапазоне изменения сократимости миокарда от патологии к норме. Показано, что пульсирующее давление на входе насоса модулирует поток насоса, делая его пульсирующим, что положительно влияет на динамику сердечного выброса.

*Ключевые слова: вспомогательное кровообращение, роторные насосы крови, сердечная недостаточность, имитатор системы кровообращения, скорость вращения импеллера.*

## THE INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF THE IMPLANTABLE ROTARY BLOOD PUMP AND THE LEFT VENTRICLE ON THE MOCK CIRCULATION SYSTEM

*Konyshyeva E.G., Itkin G.P., Dozorov K.N., Kudinov V.L., Shumakov D.V.*

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

We analyzed the dynamics of the interaction of rotary pump, connected to the scheme «the left ventricle – aorta», and left ventricle in norms and heart failure, using data obtained on the mock circulatory system. Adverse pumping states such as suction and regurgitation can be detected. These limits depend on the degree of cardiac failure, which confirms the need to control the speed of rotation of the impeller in the range of the cardiac failure from pathology to normal. It has been shown that the pulsating pressure at the inlet of the pump modulates the flow of the pump, making it a pulsating, what positively affects on the dynamics of cardiac output.

*Key words: assisted circulation, rotary blood pump, cardiac failure, mock circulation, nonpulsatile pump, implantable centrifugal and axial pump, impeller rate of rotation.*

В последнее десятилетие в мировой практике в операциях по двухэтапной замене сердца все шире используются имплантируемые неппульсирующие роторные насосы. В соответствии с данной мировой тенденцией в ФГУ «ФНЦТИО» в последние годы разрабатываются различные модели имплантируемых роторных насосов (РН), и наиболее интенсивно разрабатывается осевой насос со встроенным двигателем постоянного тока [1], который

сейчас проходит экспериментальную апробацию. Данное исследование особенно актуально, поскольку в клинической практике института в операциях по двухэтапной замене сердца используется имплантируемый осевой насос Incor (Berlin Heart AEG, Германия) [3]. Поэтому опыт, накопленный при имплантации в клинике данного насоса, чрезвычайно полезен для разработки отечественного аналога. С другой стороны, исследования, прове-

*Статья поступила в редакцию 28.04.10 г.*

*Контакты: Коньшьева Елена Геннадьевна, старший научный сотрудник лаборатории биотехнических систем.*

*Тел. 8-926-142-72-53, e-mail: 28keg2008@mail.ru*

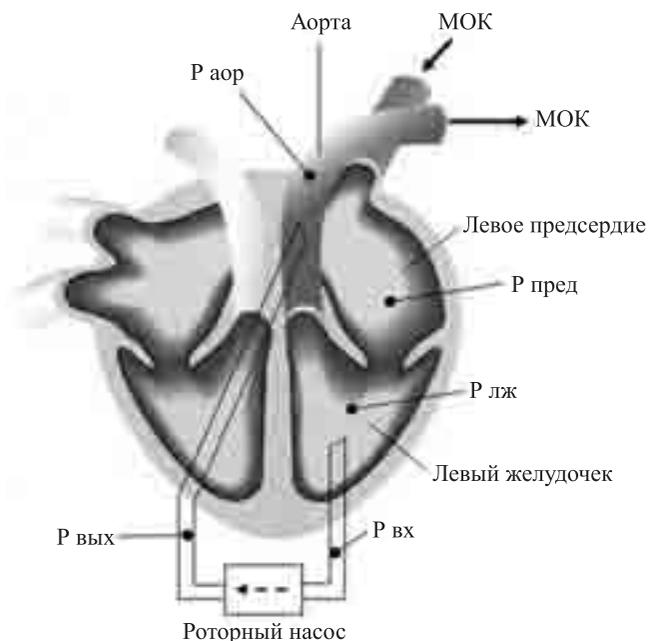


Рис. 1. Схема подключения РН «левый желудочек сердца – аорта»

денные нами на имитаторе системы кровообращения, могут быть использованы для выработки стратегии управления осевым насосом в клинике.

Экспериментальная и клиническая практика показала, что для длительного функционирования роторных насосов наиболее оптимальным методом является подключение их по схеме «левый желудочек – аорта» («ЛЖ – аорта») (рис. 1).

Особенностью такого подключения является то, что функция ЛЖ значительно влияет на характер потока крови в РН, и это необходимо учитывать при выборе режима работы РН в зависимости от его сократимости от патологии к норме (по мере процесса восстановления сократительной способности миокарда). Поэтому перед нами была поставлена задача изучения взаимодействия ЛЖ и РН на гидродинамическом имитаторе системы кровообращения с целью использования полученных данных для оптимизации управления насосом в клинической и экспериментальной практике.

Включение РН по схеме «ЛЖ – аорта» представляет собой сложный биомеханический комплекс, в котором минутный объем кровообращения определяется целым рядом параметров, как организма, так и насоса. Со стороны организма к таким параметрам относятся: сократительная способность миокарда, динамика внутривентрикулярного давления в левом желудочке сердца и импеданс аортального резервуара, включая общее периферическое сопротивление.

Производительность РН определяется, в свою очередь, расходно-напорными характеристиками для разных скоростей вращения рабочего колеса. Соответственно, при постоянной скорости рабочего колеса расход РН меняется в зависимости от пере-

пада давления на входе и выходе насоса: снижается при увеличении перепада давления и увеличивается при уменьшении перепада давления. Таким образом, в период диастолы ЛЖ перепад давления на входе и выходе насоса увеличивается и, согласно расходно-напорной характеристике, расход насоса уменьшается. В период систолы перепад давлений на входе (систолическое давление в ЛЖ) и выходе (давление в аорте) насоса уменьшается, что приводит к увеличению расхода насоса. С другой стороны, эти давления связаны как с сократимостью ЛЖ (входное давление) и аортальным противодействием, так и с производительностью насоса. То есть мы имеем дело с системой связанных параметров, отражающих как текущее состояние ЛЖ и аортального резервуара, так и собственно насосные характеристики. Поэтому для поддержания постоянства расхода в условиях изменения давлений на входе и выходе необходимо изменять скорость вращения рабочего колеса [5, 4].

Таким образом, при подключении РН в обход ЛЖ, который в общем случае управляется комплексом гетерометрических и гомеометрических механизмов, создается новая ситуация, поскольку насос меняет условия реализации этих механизмов, непрерывно забирая кровь из желудочка и нагнетая ее в систему кровообращения.

При такой схеме, если кровь забирается насосом со скоростью большей скорости притока в ЛЖ, то это может привести к коллапсу ослабленного ЛЖ, повреждению миокарда в зоне входной канюли [6] и к ограничению сердечного выброса.

В то же время нижняя граница скорости насоса определяется, с одной стороны, требованиями поддержания адекватной перфузии, а с другой – возможной регургитацией крови через насос из аорты в ЛЖ, учитывая, что в таких насосах, как правило, отсутствуют клапаны.

В конечном итоге проблема выбора скорости вращения насоса должна быть ограничена верхним и нижним пределами критических режимов.

На основании вышеуказанных положений было проведено исследование взаимодействия «ЛЖ – РН» на гидродинамическом стенде при имитации условий сердечной недостаточности ( $n = 6$ ).

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ НА ИМИТАТОРЕ БОЛЬШОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для проведения данных исследований был разработан имитатор большого круга кровообращения (рис. 2), состоящий из венозной и артериальной емкостей, периферического сопротивления, искусственного желудочка сердца (ИЖС), привода ИЖС. В качестве ИЖС использовался пульсирующий насос, разработанный в нашем институте, модифици-

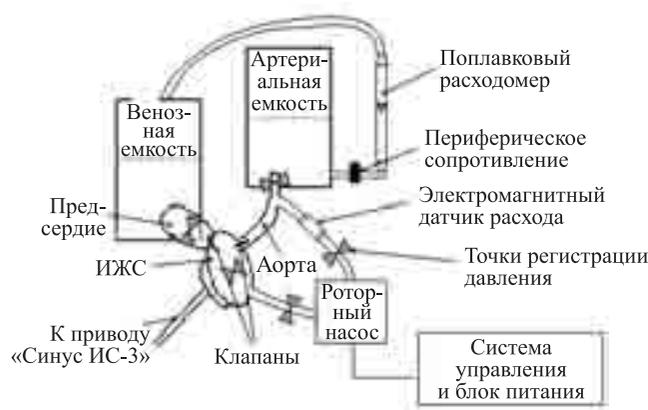


Рис. 2. Схема гидродинамического имитатора большого круга кровообращения

рованный специальным образом для подключения РН по схеме «левый желудочек – аорта». В качестве системы управления ИЖС использовался «Синус ИС-3» в комплекте с пневмостанцией.

Производительность совместной работы РН и ИЖС контролировалась по проточному расходомеру Krohne, Германия. Производительность РН регистрировалась электромагнитным датчиком расхода системы MF-50 фирмы Nihon Kohden, Япония. Для регистрации давления устанавливались датчики давления в манжете предсердия, камере желудочка, аортальном канале, входной и выходной магистралях РН. Регистрация давления велась с помощью датчиков давления Deltran на измерительном комплексе ВРМ02 СуQ 103/302 фирмы CyberSense, США. Кривые давления записывались на персональный компьютер с помощью аналого-цифрового преобразователя Е14-140 фирмы L-Card, Россия.

В качестве рабочей жидкости использовалась вода. Входное давление устанавливалось столбом жидкости венозного резервуара, а выходная нагрузка – избыточным давлением в артериальном резервуаре, создаваемым при помощи периферического сопротивления.

На рис. 3 представлена фотография стенда для исследования взаимодействия РН с ИЖС.

На стенде были смоделированы режимы ИЖС в норме и при сердечной недостаточности.

Для получения значений гемодинамики в норме устанавливались следующие параметры привода:

- частота сердечных сокращений  $F = 90$  уд./мин;
- соотношение систола/диастола = 1:2 (33%);
- пневматическое давление нагнетания  $P_c = 150$  мм рт. ст., пневматическое давление заполнения  $P_d = -5$  мм рт. ст.

Пневматические давления нагнетания и заполнения определяли сдвиги рабочей диафрагмы ИЖС и, соответственно, ударный выброс и создаваемое давление в камере желудочка (Ржел). При моделировании режимов нормы и сердечной недостаточ-

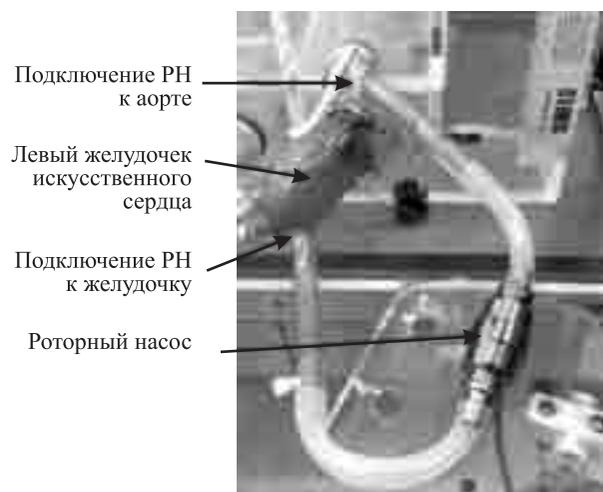


Рис. 3. Стенд для исследования взаимодействия РН с моделью естественного сердца *in vitro*

ности регистрировалась кривая Ржел в пневмокамере желудочка, амплитуда которой определяется систолическим давлением  $P_c$ , а диастолическое давление – давлением в предсердии и разрежением всасывания (Рд).

На гидродинамическом стенде предсердную емкость наполняли до уровня, соответствующего давлению в предсердии  $P_{пред} = 12$  мм рт. ст. (соответствует высоте столба жидкости в пересчете на мм рт. ст.: 1 мм рт. ст. = 13,6 мм вод. ст.). Повышенное по сравнению с нормой давление  $P_{пред}$  обуславливалось необходимостью компенсировать сопротивление искусственных клапанов ИЖС при его наполнении.

В режиме «норма» устанавливался максимально возможный расход ( $Q_{max}$ ) при поддержании давления артериального контура ( $P_{aop}$ ) в среднем на уровне  $80 \div 100$  мм рт. ст., регулируя имитатор периферического сопротивления (рис. 2).

ИЖС характеризуется следующими параметрами:

$$\begin{aligned} \text{объем заполнения (V}_{зап}) &= 120 \text{ мл,} \\ \text{объем ударный (V}_{уд}) &= 80 \text{ мл,} \\ \text{объем остаточный (V}_{ост}) &= V_{зап} - V_{уд}; \\ Q_{max} &= V_{уд} \cdot F - Q_{пер.} \end{aligned}$$

где  $Q_{пер.}$  – обратный поток через искусственные клапаны ИЖС, определяемый как произведение величины регургитации за удар на частоту сокращений на число клапанов и равный  $1,5 \pm 0,1$  л/мин.

Во время исследований при работающей системе после их стабилизации регистрировались следующие переменные: значения среднего расхода  $4,9 \pm 0,1$  л/мин, пульсовое давление в аортальной магистрали  $(118/70) \pm 3$  мм рт. ст., среднее  $96 \pm 2$  мм рт. ст., среднее давление в предсердии  $12 \pm 1$  мм рт. ст., давление в пневмокамере желудочка  $(145/8) \pm 3$  мм рт. ст.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 4 в качестве примера представлена запись артериального, предсердного давлений и давления в желудочке (режим «норма») на имитаторе кровообращения.

Отрицательные пики артериального давления в конце каждого цикла можно объяснить близким расположением катетера к выходному клапану ИЖС.

Для данного режима заданные параметры системы управления следующие:  $F = 90$  уд./мин,  $\tau_c = 33\%$ ,  $P_c = 150$  мм рт. ст.,  $P_d = -5$  мм рт. ст. и контура:  $P_{пред} = 12 \pm 0,6$  мм рт. ст.,  $P_{аор} = (118/70) \pm 3$  мм рт. ст.,  $P_{жел} = (145/8) \pm 3$  мм рт. ст.,  $Q = 4,9 \pm 0,1$  л/мин.

Режим сердечной недостаточности (СН) моделировали снижением насосного выброса ИЖС за счет снижения пневматического давления в фазе систолы  $P_c$  до  $P_c = 80$  мм рт. ст. при прочих постоянных параметрах.

Визуально режим недостаточности наблюдали в виде неполного хода рабочей диафрагмы. При этом средние значения переменных были следующими:  $Q = 3,3 \pm 0,1$  л/мин,  $P_{аор} = (78/44) \pm 5$  мм рт. ст.,  $P_{пред} = 13 \pm 0,5$  мм рт. ст.,  $P_{жел} = (75/10) \pm 2$  мм рт. ст.

На рис. 5 представлена запись артериального, предсердного давлений и давления в желудочке (режим «СН»), а в табл. 1 обобщены основные переменные, полученные в двух исследуемых режимах.

Для моделирования взаимодействия РН с ИЖС при СН в обход ИЖС подключался РН. При этом, дискретно увеличивая скорость насоса, оценивались: вклад РН в суммарную производительность ИЖС и насоса, изменения пульсовых и средних значений давления в аорте. В этом режиме установ-

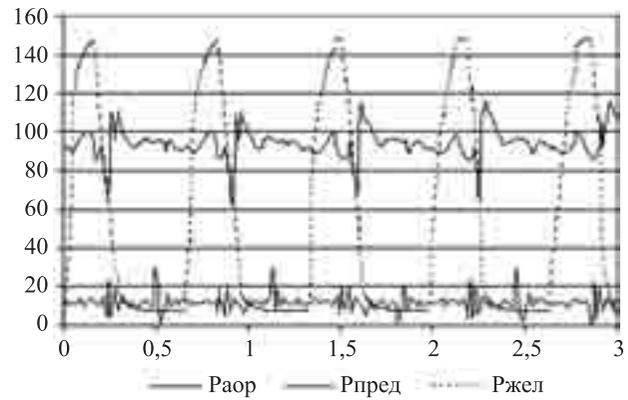


Рис. 4. Динамика параметров, полученных на гидродинамическом стенде (режим «норма»)

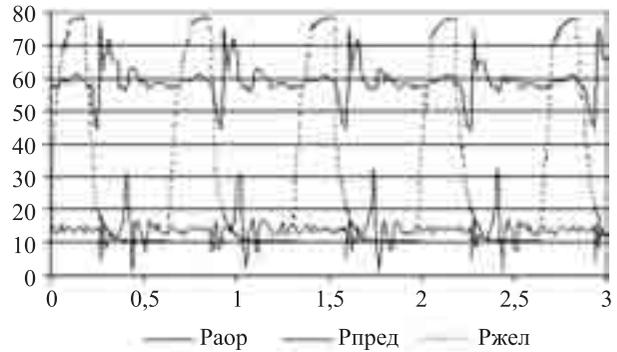


Рис. 5. Динамика параметров, полученных на гидродинамическом стенде (режим «СН»)

ливались следующие параметры ИЖС:  $F = 90$  уд./мин,  $\tau_c = 33\%$ ,  $P_c = 80$  мм рт. ст. и  $P_d = -5$  мм рт. ст.

Полученные данные при параллельной работе ИЖС и РН в разных режимах приведены в табл. 2. Кривые давления и расхода, иллюстрирующие данные таблицы, изображены на рис. 6–9.

Таблица 1

Основные переменные в режимах «норма» и СН

Режимы	F, уд./мин	P <sub>c</sub> , мм рт. ст.	P <sub>d</sub> , мм рт. ст.	τ <sub>c</sub> , %	Q, л/мин	P <sub>аорт</sub> , мм рт. ст.		P <sub>жел</sub> , мм рт. ст.	P <sub>пред</sub> <sub>ср</sub> , мм рт. ст.
						P <sub>max</sub> /P <sub>min</sub>	P <sub>ср</sub>		
Норма	90*	150*	-5*	33*	4,9 ± 0,1	(118/70) ± 3	96 ± 2	(145/8) ± 3	12 ± 0,6
СН	90*	80*	-5*	33*	3,3 ± 0,1	(78/44) ± 5	60 ± 4	(75/10) ± 2	13 ± 0,5

Примечание. \* – отклонение определяется погрешностью измерения приборов.

Таблица 2

Результаты параллельной работы ИЖС и РН

n, об./мин	Q, л/мин	Q <sub>РН</sub> , л/мин	P <sub>аор</sub> , мм рт. ст.		P <sub>пред</sub> <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	P <sub>РН</sub> , мм рт. ст.		
			P <sub>max</sub> /P <sub>min</sub>	P <sub>ср</sub>		P <sub>ВХ</sub> <sub>ср</sub>	P <sub>ВЫХ</sub> <sub>ср</sub>	P <sub>ВЫХ</sub> <sub>ср</sub> - P <sub>ВХ</sub> <sub>ср</sub>
0	3 ± 0,15	-1,6 ± 0,08	(72/43) ± 3	56 ± 2	13 ± 0,5	46 ± 2	57 ± 3	11 ± 2
2000 ± 50	3,3 ± 0,1	0,2 ± 0,09	(79/40) ± 4	62 ± 2	13 ± 0,4	40 ± 1	63 ± 2	23 ± 2
3000 ± 50	3,4 ± 0,17	0,5 ± 0,06	(77/43) ± 2	62 ± 2	13 ± 0,4	37 ± 2	63 ± 3	26 ± 2
4000 ± 50	3,5 ± 0,22	0,8 ± 0,08	(76/43) ± 3	62 ± 2	13 ± 0,5	30 ± 2	63 ± 2	33 ± 2
5200 ± 50	3,7 ± 0,21	1,7 ± 0,1	(77/45) ± 4	64 ± 2	12 ± 0,5	25 ± 1	66 ± 1	41 ± 2
6500 ± 50	3,8 ± 0,25	3,7 ± 0,1	(85/60) ± 2	72 ± 2	12 ± 0,5	17 ± 1	76 ± 1	59 ± 2
7300 ± 50	4,2 ± 0,18	4,2 ± 0,2	(88/74) ± 3	81 ± 2	12 ± 0,5	16 ± 1	84 ± 1	68 ± 2

На рис. 6 представлена динамика изменения параметров системы при неработающем РН ( $n = 0$ ). Данный режим интересен тем, что воспроизводятся условия критического режима, например при поломках насоса. При этом можно наблюдать об-

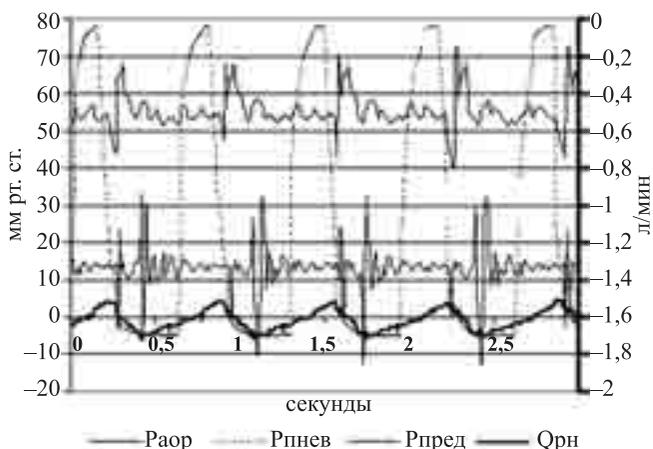


Рис. 6. Динамика параметров системы при параллельном включении ИЖС и РН ( $n = 0$  об./мин,  $Q_{рн} = -1,6 \pm 0,08$  л/мин,  $Q = 3 \pm 0,15$  л/мин)

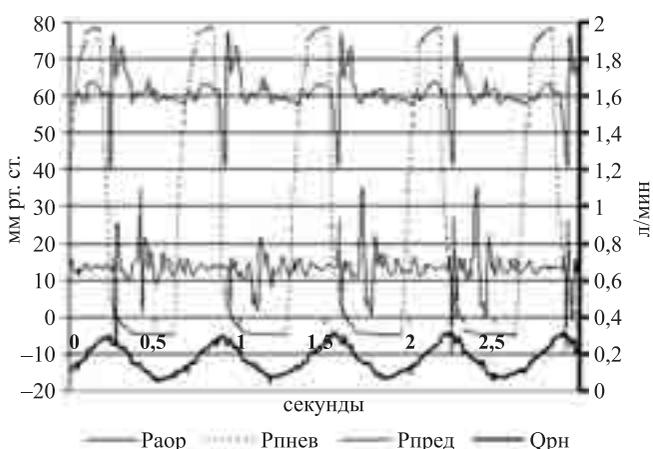


Рис. 7. Динамика параметров, полученных на гидродинамическом стенде при параллельном включении ИЖС и РН ( $n = 2000$  об./мин,  $Q_{рн} = 0,2 \pm 0,09$  л/мин,  $Q = 3,3 \pm 0,1$  л/мин).

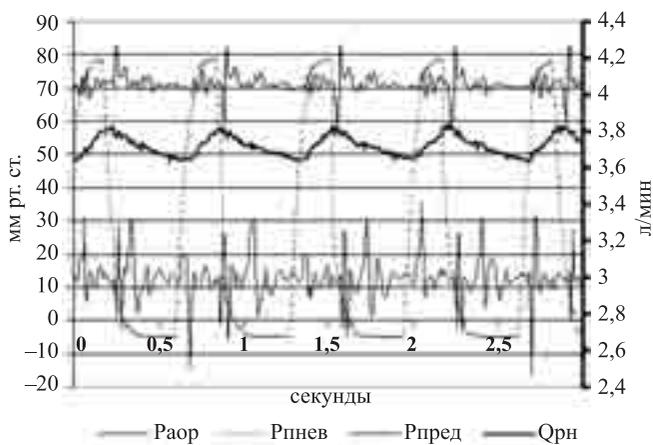


Рис. 8. Динамика параметров системы при параллельном включении ИЖС и РН ( $n = 6500 \pm 50$  об./мин,  $Q_{рн} = 3,7 \pm 0,1$  л/мин,  $Q = 3,8 \pm 0,25$  л/мин)

ратный поток через насос  $-1,6 \pm 0,08$  л/мин, обусловленный положительной разницей давлений в аорте и ИЖС в фазу диастолы. Общий кровоток в этом режиме уменьшался, но незначительно – с  $3,3 \pm 0,1$  до  $3 \pm 0,15$  л/мин, что можно объяснить снижением общего сопротивления выбросу ИЖС и его более полному наполнению за счет регургитационного потока. В этом режиме среднее аортальное давление снижается с  $60 \pm 4$  до  $56 \pm 2$  мм рт. ст.

При увеличении скорости вращения импеллера  $n = 2000 \pm 50$  об./мин (рис. 7) отрицательный поток через насос переходит в положительный, что свидетельствует о том, что давление на выходе насоса превышает артериальное давление. Как видно, при выходе на пусковой режим  $n = 2000$  об./мин аортальное давление возвращается к уровню  $62 \pm 2$  мм рт. ст.

Кривые расхода и давлений, полученные при дальнейшем дискретном увеличении скорости вращения импеллера, показаны на рис. 8–9.

С увеличением скорости вращения импеллера до значения  $6500 \pm 50$  об./мин (рис. 8) отмечался рост средних значений аортального давления ( $72 \pm 2$  мм рт. ст.), и практически весь суммарный выброс определялся РН ( $Q_{рн} = 3,7 \pm 0,1$  л/мин при общем  $Q = 3,8 \pm 0,25$  л/мин). Отмечалось снижение амплитуды пульсового давления до  $(85/60) \pm 2$  по сравнению с пусковым режимом ( $n = 2000 \pm 50$  об./мин), для которого пульсовое давление составляло  $(79/40) \pm 4$ , за счет сглаживания давления постоянным потоком. В этом режиме отмечается значительный эффект от воздействия на систему РН как по потоку, так и по давлению.

На рис. 6–8 видно, что в условиях подключения РН по схеме «желудочек–аорта» при пульсирующем давлении на входе расход насоса также будет пульсирующим.

Дальнейшее увеличение скорости вращения импеллера до  $7300 \pm 50$  об./мин (рис. 9) приводит

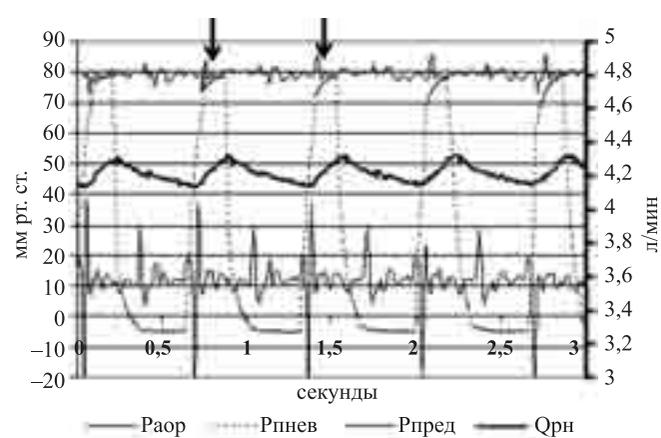


Рис. 9. Динамика параметров системы при параллельном включении ИЖС и РН ( $n = 7300 \pm 50$  об./мин,  $Q_{рн} = 4,2 \pm 0,2$  л/мин,  $Q = 4,2 \pm 0,18$  л/мин)

к режиму полного закрытия аортального клапана (моделирование СН при полном обходе левого желудочка). Незначительные пульсации аортального давления –  $(88/74) \pm 3$  мм рт. ст. – можно отнести к дребезгу искусственных клапанов в жестком корпусе ИЖС, не позволяющем демпфировать пульсации в начале фазы изгнания, что хорошо видно на рис. 9 (показано стрелками). Среднее значение аортального давления выросло до  $81 \pm 2$  мм рт. ст. В этом режиме общий выброс полностью обеспечивался за счет производительности РН и составлял  $4,2 \pm 0,18$  л/мин.

Интересным наблюдением практически на всех режимах работы РН является то, что форма кривой перепада давления на РН (рис. 10) имеет пульсирующий характер. При этом пульсовая волна кривой перепада давления находится в противофазе с волной систолического давления: возрастает в диастолу и уменьшается в систолу, что отражается на потоке, который соответственно нарастает в систолу и снижается в диастолу. Степень влияния пульсового перепада давления на пульсовый расход определяется наклоном расходно-напорных характеристик насоса [2].

Одним из наиболее критичных режимов при параллельной работе ЛЖ и РН является расход насоса, при котором развивается отрицательное давление в ЛЖ. Для моделирования такого режима

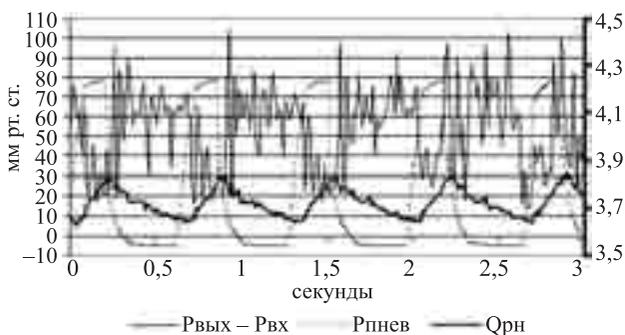


Рис. 10. Динамика перепада давления и расхода РН при пульсирующем потоке на входе насоса

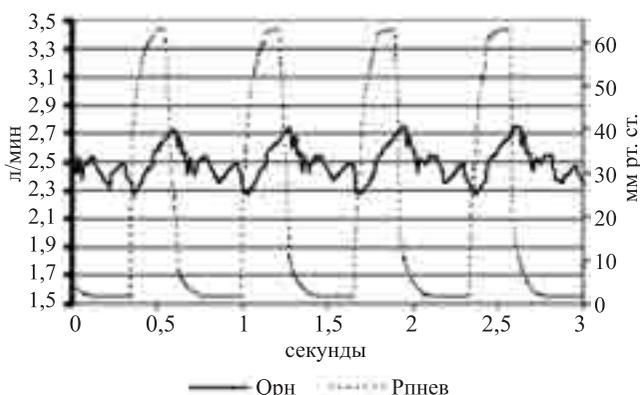


Рис. 11. Кривая расхода при моделировании режима присасывания

скорость РН была увеличена  $n > 8500 \pm 50$  об./мин (рис. 11).

Как видно, режим развития отрицательного давления приводит к неустойчивой работе РН, возникновению в этом режиме пульсаций расхода насоса в фазу диастолы ИЖС. При этом в результате средний расход насоса падает. Поэтому помимо эффекта присасывания, который может повредить структуры ЛЖ на входе насоса, режим «сверхоборотов» приводит к неустойчивой работе насоса и снижению его производительности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическое моделирование взаимодействия РН с ИЖС с использованием имитатора системы кровообращения позволило определить два граничных режима работы насоса: режим низких оборотов и режим сверхоборотов. В режиме низких оборотов имеется большая вероятность при определенных условиях получить обратный поток через насос из аорты в ЛЖ. Режим сверхоборотов может привести к развитию отрицательного давления в желудочке и снижению выброса за счет несоответствия притока оттоку через насос.

Как показали данные исследования, при включении РН по схеме «ЛЖ – аорта» в диапазоне скоростей от 5200 до 7100 об./мин отмечается положительный эффект как по потоку, так и по давлению при работающем аортальном клапане. Интересным является наблюдение, что при пульсирующем давлении на входе насоса его расход также будет пульсирующим. Это является достаточно сильным аргументом, подтверждающим, что фактически неппульсирующие РН в условиях подключения по схеме «ЛЖ – аорта» воспроизводят на самом деле пульсирующий поток.

Проведенные исследования подтверждают необходимость контроля скорости вращения импеллера в диапазоне изменения сократимости миокарда от патологии к норме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Иткин Г.П.* Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее неппульсирующих насосов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 81–87.
2. *Коньшева Е.Г., Кудинов В.Л., Иткин Г.П.* Методика снятия расходно-напорных и энергетических характеристик имплантируемых осевых насосов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»: Приложение. 2009. Том 10. № 3. С. 110.
3. *Шумаков Д.В., Шемакин С.Ю., Козлов И.А. и др.* Первый в Российской Федерации опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса INCOR

- для левожелудочкового обхода // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. № 1. С. 19–27.
4. *Amin D.V., Antaki J.F., Litwak P. et. al.* Controller for an axial-flow blood pump // *Biomed. Instrum. Technol.* 1997. Sep-Oct. Vol. 31 (5). P. 483–487.
  5. *Konishi H., Antaki J.F., Amin D.V. et. al.* Controller for an axial flow blood pump // *Artif. Organs.* 1996. Jun. Vol. 20. P. 618–620.
  6. *Vollkron M., Schima H., Huber L. et. al.* Development of a suction detection system for axial blood pumps // *Artif. Organs.* 2004. Vol. 28. P. 709–716.

## ПОКАЗАТЕЛЬ ОТНОСИТЕЛЬНОГО ОБЪЕМА КРОВИ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ В ХОДЕ ГЕМОДИАЛИЗА

*Терехов В.А., Строчков А.Г.*

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

Целью данной работы было определение закономерностей изменения относительного объема крови (ООК) в ходе гемодиализа и действенности различных мероприятий, направленных на поддержание внутрисосудистого объема.

Отслеживание ООК в ходе гемодиализа явилось действенной мерой как для профилактики интрадиализной гипотензии, так и при отработке «сухого веса». Характер кривой ООК у стабильных пациентов на программном гемодиализе остается неизменным в течение многих лет. Высокое (более 6% на 1 литр) отношение максимального снижения ООК к объему ультрафильтрации ( $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$ ) позволило выявить группу пациентов, у которых обеднение внутрисосудистого объема является основным механизмом развития артериальной гипотензии в ходе сеансов лечения. Изолированная ультрафильтрация и гемодиализация *on line* не позволили улучшить восполнение внутрисосудистого объема. Введение раствора альбумина позволяло снизить темп снижения ООК, а болюсное введение гипертонического раствора глюкозы повышало ООК на срок около получаса. У пациентов с острым повреждением почек показатель ООК не всегда оказывался достоверным.

*Ключевые слова:* относительный объем крови, гемодиализ, артериальная гипотензия.

## RELATIVE BLOOD VOLUME: THE MEANS OF INTRADIALYSIS HYPOTENSION PREVENTION

*Terehov V.A., Strokov A.G.*

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

Intravascular volume preservation is the first choice measure for the prevention of intradialysis hypotension. At present there are devices that allow continuous monitoring of relative blood volume (RBV) changes during haemodialysis (HD). The aim of this research was to investigate (i) the regularity of RBV curve during haemodialysis and (ii) the efficacy of some measures for intravascular volume preservation.

In patients with hyperhydration RBV curves were monotone; in all cases relation  $\Delta\text{RBV}/\text{ultrafiltration volume (UF)}$  did not exceed 2,5%/L. In stable patients the RBV curve was immutable in the course of years. Patients with high  $\Delta\text{RBV}/\text{UF}$  ratio (>6%/L) formed a high risk group. In these patients stability of RBV was more important and more useful. Isolated UF did not decrease RBV drop, as well as haemodiafiltration online. Albumin administration allows to decrease  $\Delta\text{RBV}/\text{UF}$  ratio. After bolus of hypertonic dextrose solution RBV increased for about half of hour. In patients with acute renal injury RBV monitoring was far from reliability in many cases.

*Key words:* relative blood volume, hypotension, haemodialysis.

Артериальная гипотензия, связанная с быстрой ультрафильтрацией (УФ), остается одним из наиболее частых осложнений во время проведения се-

ансов гемодиализа (ГД). Патогенез данного осложнения сложен, тем не менее основным механизмом развития гипотензии считается обеднение внутри-

*Статья поступила в редакцию 02.04.10 г.*

**Контакты:** Терехов Виталий Анатольевич, врач отделения гемодиализа. **Тел.** (499) 156-88-22, **e-mail:** medick@bk.ru

сосудистого объема на фоне агрессивного удаления жидкости. Увеличение частоты и продолжительности сеансов гемодиализа во многом позволяет решить эту проблему. Однако такой «расширенный» режим диализа могут себе позволить далеко не все пациенты и далеко не все лечебные учреждения. Поэтому отработка мер, позволяющих снизить частоту артериальной гипотензии при проведении гемодиализа по стандартной программе (3 раза в неделю по 4 часа), является одним из ключевых моментов обеспечения эффективности лечения [2]. Немаловажно также обеспечение гемодинамической стабильности и при лечении пациентов, находящихся в критических состояниях, осложненных острым повреждением почек (ОПП).

Стабильность внутрисосудистого объема в ходе проведения ГД определяется соотношением скорости УФ и скорости сосудистого восполнения – притока жидкости из интерстициального пространства. Об относительной величине снижения внутрисосудистого объема можно судить по изменению в ходе диализа содержания в крови компонентов, которые не удаляются с ультрафильтратом – белков и клеточных элементов крови. Например, повышение гематокрита на 10% на фоне УФ свидетельствует о пропорциональном снижении объема плазмы. Для того чтобы оценить изменения относительного объема крови (ООК) во время гемодиализа, были разработаны устройства, позволяющие при помощи оптических или ультразвуковых датчиков отслеживать изменения уровней гемоглобина или гематокрита в экстракорпоральном контуре и в режиме реального времени наблюдать и фиксировать изменения ООК.

Исследования, проводимые с применением мониторов ООК, направлены на решение трех основных задач: а) определение закономерностей изменений внутрисосудистого объема в ходе диализа; б) отработку маневров, способствующих поддержанию постоянства этого объема и в) определение порогового уровня снижения ООК, после которого происходит развитие гипотензии [3]. Было отмечено значительное снижение показателя ООК в ходе диализов, в большинстве исследований этот показатель превышал 10% [2–4]. У большинства пациентов – по данным различных исследований, от 60 до 100% – удавалось выявить пороговый уровень снижения ООК [5]. Это позволило разработать системы с обратной связью, в автоматическом режиме поддерживающие показатель ООК в заданных пределах, регулируя скорость ультрафильтрации [6, 7]. Данные относительно влияния профилирования натрия и ультрафильтрации на показатель ООК немногочисленны и противоречивы [8, 9].

В предыдущих публикациях мы сообщали о достоверности показаний мониторов ООК относи-

тельно уровней гемоглобина и гематокрита. Кроме того, было отмечено, что профилирование концентрации иона натрия в диализате и скорости УФ, считающиеся основной мерой, направленной на поддержание внутрисосудистого объема, не оказывает существенного влияния на величину падения ООК вне зависимости от вида профилирования [1].

Целью настоящей работы было выявление закономерностей изменения показателя ООК в ходе сеансов гемодиализа и оценка терапевтических маневров, традиционно ориентированных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 63 пациента, находящихся на программном гемодиализе – 29 женщин и 34 мужчины в возрасте от 10 до 67 лет (в среднем – 42 года) – и 14 пациентов с острым повреждением почек (ОПП), развившимся после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением – 10 мужчин и 4 женщины в возрасте от 42 до 76 лет (в среднем – 61 год).

Сеансы бикарбонатного диализа или гемодиализации *on line* продолжительностью 3–5 часов проводились на аппаратах 4008S (Fresenius Medical Care, ФРГ) при скорости кровотока от 240 до 380 мл/мин, обеспечивающей показатель  $Kt/V$  за процедуру не менее 1,3. Состав диализата:  $Na^+$  – 132–142;  $K^+$  – 2,0–4,0;  $Ca^{++}$  – 1,5 или 1,75;  $Mg^{++}$  – 0,5;  $HCO_3^-$  – 30–37, глюкоза – 0–10 (ммоль/л). В ходе сеансов регистрировались показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также субъективные ощущения пациентов. Эпизоды гипотензии расценивались как снижение артериального давления, требующее вмешательства медицинского персонала.

Для определения показателя ООК использовались два устройства. Первое – блок ВММ, инкорпорируемый в аппарат 4008S. В устройстве имеется ультразвуковой датчик, через который проходит специальный сегмент артериальной кровопроводящей магистрали. Каждые 10 секунд датчик генерирует ультразвуковой импульс. При анализе скорости прохождения импульса через кровь блок ВММ рассчитывает содержание в крови гемоглобина и гематокрит. Изменения концентрации гемоглобина во времени определяют изменения показателя ООК. Второе устройство – Crit-line (In-Line Diagnostics Corporation, США) было автономным и имело подобный же принцип определения ООК, за исключением того, что кровь в артериальной магистрали, дополненной специальной кюветой из кварцевого стекла, подвергалась оптическому анализу, а анализ показателя ООК основывался на величине гемато-

критера. Данные фиксировались в стандартном персональном компьютере при помощи специального программного обеспечения.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи статистических таблиц Excel, данные представлены в виде  $M \pm m$ , сравнение средних величин проводилось по коэффициенту Стьюдента.

Все пациенты были информированы о целях исследования, методике его проведения и возможных побочных явлениях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении 168 сеансов гемодиализа и гемодиализации у 42 пациентов, находящихся на программном лечении, было отмечено снижение ООК на 10–27%, в среднем этот показатель составил  $15,1 \pm 2,9\%$ . Сюрпризом оказалась чрезвычайно низкая корреляция показателей снижения ООК и объема УФ. Коэффициент парной корреляции для этих показателей составил 0,26. Это наблюдение еще раз подчеркивает сложность механизмов, определяющих стабильность гемодинамики на фоне ультрафильтрации. Кроме того, по данным литературы, при сравнении показателей ООК с референсными диллюционными методиками было показано, что при мониторинге ООК степень обеднения внутрисосудистого объема часто недооценивается [11]. Большинство авторов связывает это с мобилизацией крови из капиллярного русла при снижении центрального объема [12].

Различий величины снижения ООК при гемодиализе и гемодиализации у одних и тех же пациентов не отмечалось ( $15,2 \pm 3,2\%$  для гемодиализа и  $14,9 \pm 3,6\%$  для гемодиализации).

Мы уже сообщали ранее, что при наличии гипергидратации, которая в ряде наблюдений у пациентов, поступающих для подготовки к пересадке почки, достигала 14 литров, кривая снижения ООК имеет монотонный характер. Ни в одном из случаев в процессе отработки «сухого веса» отношение показателя ООК к объему УФ ( $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$ ) не превышало 2,5% на 1 литр [1]. Лишь при устранении гипергидратации этот показатель достигал величин, характерных для пациентов на стандартном программном гемодиализе (3–6% на 1 литр). При пополнении объема наблюдений с 12 до 21 мы полностью подтвердили это наблюдение, что позволило

отработать алгоритм достижения «сухого веса» на основании определения ООК в серии последовательных сеансов гемодиализа.

В то же время было отмечено, что величина снижения ООК и характер кривой этого снижения в ходе процедуры у стабильных пациентов на программном лечении не меняются в течение многих лет. В качестве примера можно привести серию измерений ООК, проведенных у одной и той же пациентки с 2003-го по 2010 год (рис. 1). Таким образом, правильно отработанная программа проведения гемодиализа может применяться без существенных изменений в течение длительных промежутков времени.

При соотношении величины снижения ООК к объему УФ ( $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$ ) было отмечено, что у 7 пациентов этот показатель превышает 6% на 1 литр, а в ряде случаев достигает 12% на 1 литр, при том что объем УФ не превышает таковой у остальных пациентов ( $2895 \pm 716$  мл против  $2993 \pm 827$  мл). Такие пациенты, у которых скорость сосудистого восполнения существенно отставала от скорости УФ, были особенно чувствительны к быстрой УФ, что проявлялось большей частотой эпизодов гипотензии (12 на 28 сеансов), чем в группе пациентов с показателем  $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$  менее 6% на 1 литр УФ (16 на 140 сеансов). Можно предположить, что у таких пациентов обеднение внутрисосудистого объема является основным механизмом возникновения интрадиализной гипотензии.

Мониторинг ООК в ходе диализа позволяет оценить эффективность мероприятий, направленных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема. Ранее мы уже сообщали об отсутствии эффекта профилирования содержания натрия в диализате и/или скорости УФ на величину снижения ООК [1].

Изолированная ультрафильтрация (ИУФ), долгие годы считавшаяся одной из действенных мер обеспечения оптимального восполнения внутрисосудистого объема, в данном исследовании также оказалась неэффективной. При проведении ИУФ со скоростью 2–3 литра в час у 6 пациентов, склонных к развитию интрадиализной гипотензии, показатель  $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$  не отличался от такового при обычном проведении диализа у конкретного пациента (в данной группе – свыше 6% на 1 литр). В то же время быстрое падение ООК, спровоцированное ИУФ, не позволяло избежать развития гипотензии.

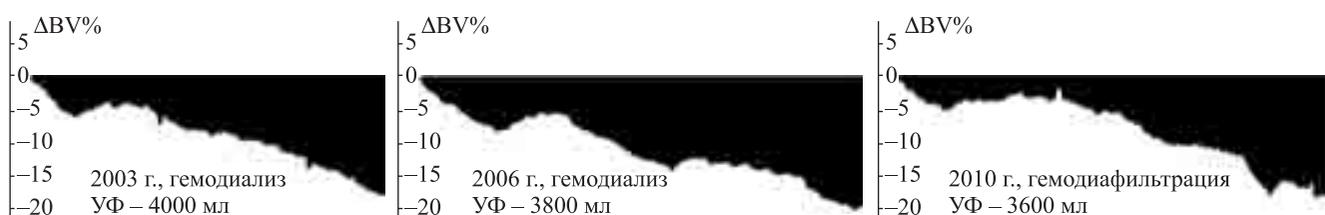


Рис. 1. Динамика показателя ООК у пациентки на программном гемодиализе в течение 8 лет наблюдения



Рис. 2. Эффект от введения гипертонического раствора глюкозы при быстром снижении ООК

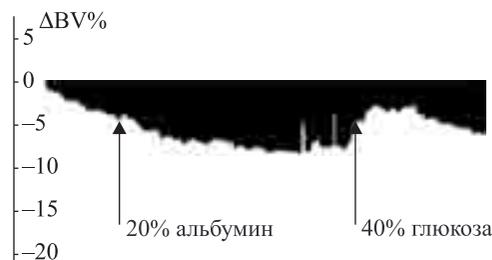


Рис. 3. Эффект от введения раствора альбумина и гипертонического раствора глюкозы у пациента с ОПП

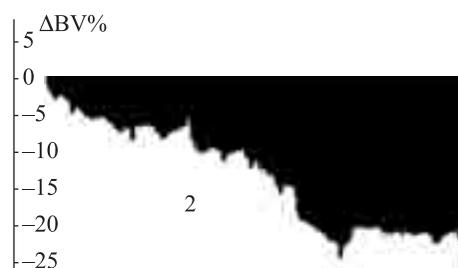
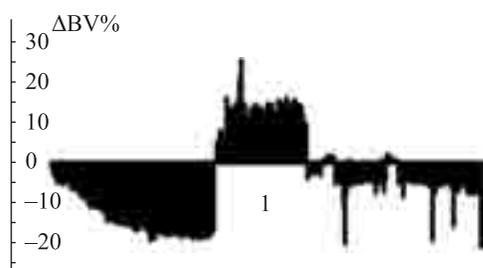


Рис. 4. Парадоксальное изменение показателя ООК у пациента с ОПП при изменении положения тела (1) и введении эритромаcсы (2)

Введение в ходе сеанса лечения гипертонического (40%) раствора глюкозы позволяло повысить величину ООК в среднем на  $4,2 \pm 0,6\%$  ( $n = 39$ ). Эффект сохранялся в течение 20–40 минут, в среднем 31 мин. При этом наблюдение за кривой снижения ООК в ходе процедуры позволяло в ряде случаев применять подобную меру при быстром падении ООК, предупреждая развитие гипотензии (рис. 2).

Подобный же эффект от введения гипертонического раствора глюкозы отмечался и у пациентов с ОПП. В данной группе пациентов применялось также введение раствора альбумина с целью поддержания внутрисосудистого объема. Введение 10% и 20% раствора альбумина, как правило, не приводило к повышению ООК, но позволяло снизить скорость его падения, при этом показатель  $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$  после введения альбумина снижался в среднем на  $1,9 \pm 0,7\%$  на 1 литр ( $n = 16$ ). На рис. 3 видно, как после введения 50 мл 20% раствора альбумина меняется кривая снижения ООК.

Данные мониторинга ООК у пациентов, находящихся в критических состояниях, необходимо интерпретировать с большой осторожностью. В нашем исследовании такую группу составили пациенты с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств. Перераспределение объема крови на фоне выраженной недостаточности кровообращения и лабильного сосудистого тонуса может существенно влиять на показания монитора ООК даже при простом изменении положения тела. Кроме того, внутривенное введение растворов и компонентов крови также влияет на показания монитора ООК. Так, введение эритромаcсы расценивается прибором как катастрофическое падение ООК. Такие парадоксальные кривые динамики ООК представлены на рис. 4.

Это может оказаться особо значимым при использовании систем с обратной связью, когда в ходе процедуры на основании данных монитора ООК автоматически регулируются скорость УФ и состав диализирующей жидкости. Стоит также отметить, что у пациентов с ОПП стандартные маневры, направленные на профилактику интрадиализной гипотензии, далеко не всегда оказываются действенными. Методом выбора для обеспечения гемодинамической стабильности в этих случаях является ежедневное проведение лечения и увеличение продолжительности сеансов.

## ВЫВОДЫ

Отслеживание ООК в ходе гемодиализа является действенной мерой как для профилактики интрадиализной гипотензии, так и при отработке «сухого веса» у пациентов на программном гемодиализе.

Высокий (более 6% на 1 литр) показатель  $\Delta\text{ООК}/\text{УФ}$  позволяет выявить группу пациентов, у которых обеднение внутрисосудистого объема является основным механизмом развития артериальной гипотензии в ходе сеансов лечения. У таких пациентов применение мероприятий, направленных на улучшение восполнения внутрисосудистого объема, оказывается наиболее действенным.

Изолированная ультрафильтрация не позволяет улучшить восполнение внутрисосудистого объема и снизить частоту эпизодов гипотензии. Применение гемодиализа также не оказывает влияния на величину снижения ООК.

Введение раствора альбумина позволяет снизить темп снижения ООК, а болюсное введение гипер-

тонического раствора глюкозы повышает ООК на срок около получаса.

У пациентов с ОПП к интерпретации показателя ООК надо подходить с осторожностью, а в качестве основной меры профилактики гипотензии во время лечения рассматривать увеличение частоты и продолжительности сеансов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Строков А.Г., Терехов В.А.* Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе // *Нефрология и диализ.* 2010. Т. 12. № 2. С. 101–105.
2. *Schroeder K.L., Sallustio J.E., Ross E.A.* Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 652–656.
3. *Lopot F., Nyiomnaitham V., Surov V. et al.* Continuous blood volume monitoring and «dry weight» assessment // *J. Ren. Care.* Vol. 33. P. 52–58.
4. *Charra B., Chazot C.* Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment // *Nephron. Physiol.* 2003. Vol. 93. P. 94–101.
5. *Barth C., Boer W., Garzoni D. et al.* Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1353–1360.
6. *McIntyre C.W., Lambie S.H., Fluck R.J.* Biofeedback controlled hemodialysis (BF-HD) reduces symptoms and increases both hemodynamic tolerability and dialysis adequacy in non-hypotension prone stable patients // *Clin. Nephrol.* 2003. Vol. 60. P. 105–112.
7. *Garzoni D., Keusch G., Kleinoeder T. et al.* Reduced complications during hemodialysis by automatic blood volume controlled ultrafiltration // *Int. J. Artif. Organs.* 2007. Vol. 30. P. 16–24.
8. *Zhou Y.L., Liu H.L., Duan X.F. et al.* Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 3231–3237.
9. *Donauer J., Kolblin D., Bek M. et al.* Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects // *American J. of Kidney. Diseases.* 2000. Vol. 36. P. 115–123.
10. *Dasselaar J.J., Huisman R.M., de Jong P.E., Franssen C.F.* Relative blood volume measurements during hemodialysis: comparisons between three noninvasive devices // *Hemodial. Int.* 2007. Vol. 11. P. 448–455.
11. *Mitra S., Chamney P., Greenwood R., Farrington K.* The relationship between systemic and whole-body hematocrit is not constant during ultrafiltration on hemodialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 463–469.
12. *Dasselaar J.J., Lub-de Hooge M.N., Pruijm J. et al.* Relative blood volume changes underestimate total blood volume changes during hemodialysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 669–674.

## МОРФОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Шкалова Л.В.<sup>1</sup>, Ильинский И.М.<sup>2</sup>, Цирульникова О.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», Нижний Новгород

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

В статье анализируются имеющиеся в современной трансплантологии литературные данные по морфологии ишемического повреждения трансплантата печени. Подробно рассматриваются вопросы патогенеза ишемического повреждения трансплантата печени, гистологические аспекты пригодности донорского органа к трансплантации печени, освещается роль стеатоза и его обратимость в трансплантате. В статье сделана попытка систематизации морфологических изменений в зависимости от тяжести ишемического повреждения, уделено внимание вопросам длительности существования ишемических повреждений в трансплантате печени.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, ишемические повреждения, морфология.

## MORPHOLOGY OF ISCHEMIC INJURY OF LIVER ALLOGRAFT

Shkalova L.V.<sup>1</sup>, Iljinsky I.M.<sup>2</sup>, Tsiurulnikova O.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Institution Volga Regional Medical Center of Federal Bio-Medical Agency, Nizhny Novgorod

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

The literature data in modern transplantology concerning morphology of ischemic injury of liver allograft are analyzed in the article. Questions of pathogenesis of liver allograft ischemic injury, histological features that indicate the possibility of donor liver transplantation are discussed in detail, as well as the role of steatosis and its reverse is highlighted. We tried to systematize the morphological changes depending on severity of ischemic injury; also we focused on the questions of persistency of the ischemic injury in the liver allograft.

*Key words:* liver allograft, ischemic injury, morphology.

К повреждающим неиммунологическим воздействиям на трансплантат относятся многие факторы, но одним из основных является ишемическое повреждение донорского органа [20, 35, 37, 71]. С целью снижения риска и степени этой патологии разрабатывают алгоритм отбора потенциальных доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, а также отбора доноров с расширенными критериями, совершенствуется техника забора органов, предпринимаются меры к сокращению сроков тепловой ишемии и холодовой консервации донорской печени [3, 5, 6, 11, 12, 16, 18, 19, 22–24, 29, 30, 33, 37, 40, 44, 46, 48, 50, 51, 60, 64, 65, 68, 69].

Оценка пригодности донорского органа для трансплантации невозможна без морфологического исследования. Несмотря на то что биопсия входит в стандартный протокол ведения больных после трансплантации печени, пока нет единого мнения о сроках и кратности ее выполнения [15]. Во многих центрах пункционные биопсии аллотрансплантатов печени у потенциальных родственных доноров выполняются в плановом порядке, согласно существующему протоколу обследования. При трупной трансплантации, как правило, биопсию предполагаемой донорской печени получают до включения трансплантата в кровотоки, так как сопоставление морфологических изменений и биохимических

*Статья поступила в редакцию 04.04.10 г.*

*Контакты:* Ильинский Игорь Михайлович, профессор, зав. отделением клинической патологии.

*Тел.* 8-926-811-84-55, *e-mail:* [iljinsky@mail.ru](mailto:iljinsky@mail.ru)

данных агонального периода донора дают возможность оценивать пригодность печени для пересадки. В дальнейшем показаниями к пункционной биопсии трансплантата являются клиничко-лабораторные изменения функционального состояния трансплантационной печени, поскольку правильный выбор лечебной тактики во многом основан на морфологической верификации конкретного состояния [2, 26]. Исследования биопсий аллотрансплантатов печени показали, что для достоверной постановки диагноза необходимо наличие в среднем не менее 10 портальных трактов [27, 34]. Гистология донорской печени включает в себя оценку степени и характера поражения гепатоцитов, клеточной инфильтрации и фиброза.

Фиброз, а также наличие выраженной воспалительной инфильтрации портальных трактов и паренхимы печени (оценку проводят по системам Knodell, 1981; Ishak, 1994; Metavir, 1994; Scheuer, 1991; Batts, 1995) являются противопоказанием к использованию такого органа для пересадки, так как при такой патологии будут неудовлетворительными результаты ортотопической трансплантации печени (ОТП), особенно у HCV-позитивных доноров [6, 58, 60, 64].

Большое внимание при гистологическом исследовании донорской печени уделяется стеатозу [38, 43, 70]. Степень стеатоза оценивается визуально и с помощью полуколичественного вычисления площади жировых вакуолей на срезе материала пункционной биопсии [53]. Ряд авторов сравнивают полуколичественное определение степени стеатоза со стереологическим точечным подсчетом и автоматическим вычислением, доказывая, что полуколичественная оценка стеатоза в биопсиях печени часто является преувеличенной [39, 52]. Выделяют три степени стеатоза печени: легкую – жировые вакуоли выявляются не более чем в 1/3 гепатоцитов (до 33%), умеренную – жировые вакуоли определяются более чем в 1/3 гепатоцитов и не более чем в 2/3 (до 66%) и выраженную – жировые вакуоли определяются более чем в 2/3 гепатоцитов (более 66%) [4, 28]. Известно, что в пораженных стеатозом гепатоцитах усиливаются процессы перекисного окисления липидов и токсического действия свободных радикалов кислорода. Готье с соавт. [4] отмечает, что гепатоциты в состоянии стеатоза при холодной ишемии повреждаются сильнее в результате затвердевания жировых капель внутри гепатоцитов, а во время реперфузии из стеатозных гепатоцитов могут поступать микрочастицы жира в микроциркуляторное русло с развитием эмболии. Таким образом, печень со стеатозом свыше 30% более предрасположена к воспалительным и деструктивным изменениям. В такой печени возникает высокий риск развития ишемического повреждения и тяже-

лой дисфункции трансплантата вплоть до синдрома «первично нефункционирующего трансплантата» [4, 7, 32, 56]. По данным Никоненко с соавт. [14] и Todd [63], первичная дисфункция донорской печени встречается у 4–10% больных.

Вместе с тем имеются данные об обратимости стеатоза после трансплантации печени. Так, McSogtak с соавт. [54] продемонстрировал одинаковую частоту летальных исходов через 60 дней (5% и 5%) и выживаемости через 3 года (83% и 84%) у 20 реципиентов со средней степенью стеатоза в донорской печени и у 40 реципиентов, получивших донорскую печень без жировой дистрофии. Авторы показали значительный регресс стеатоза (с 90% до 15%,  $p < 0,001$ ) в посттрансплантационных биоптатах. Экспериментальная работа Маремшаова с соавт. [9] также показала восстановление токсически поврежденной печени крыс (макростеатоз). В этом исследовании авторы описали феномен внутриядерных липидных включений как результат закономерного репаративного, адаптационно-приспособительного процесса, способствующего элиминации избыточного количества липидов из цитоплазмы гепатоцитов вследствие ферментативного гидролиза липидов.

У асистолических кадаверных доноров печень подвергается ИП сразу после остановки сердца (первичная тепловая ишемия). В исследованиях на животных было показано, что если время первичной тепловой ишемии не превышает 30 минут, то дегенеративные изменения гепатоцитов обратимы [49, 59].

На основании данных экспериментальных работ важным условием хорошей реабилитации трансплантата после 24-часовой холодовой ишемии в процессе консервации является изначально достаточное количество гликогена в гепатоцитах донорской печени, поскольку в процессе реперфузии его количество в гепатоцитах значительно уменьшается из-за интенсивного потребления энергии клетками [4].

Через час после включения донорской печени в кровотоки на ультраструктурном уровне наблюдаются изменения, связанные с реперфузией: маргинация хроматина ядер гепатоцитов, перинуклеарный отек, уменьшение содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов и числа рибосом на мембранах шероховатого ретикулула. В отдельных гепатоцитах полностью исчезает гликоген, цитоплазма и матрикс митохондрий просветляются, кристы митохондрий фрагментируются и разрушаются, цистерны шероховатого ретикулула вакуолизируются, могут появляться аутофагические вакуоли с фрагментами органелл. В билиарном полюсе появляются очаги деструкции плазмолеммы с набуханием и слущиванием ворсин желчных капилляров в их

просвет. В эндотелиоцитах синусоидов отмечается отек цитоплазмы, деструкция плазмолеммы и мембран органелл [13].

Патогенез ИП в аллотрансплантате печени сложен и до конца не изучен. Реперфузионное повреждение печени объясняется в литературе воздействием высвобождающихся свободных кислородных радикалов, ксантинооксидазой и супероксиддисмутазой [25]. На этапах холодовой ишемии и реперфузии происходит повреждение эндотелия синусоидов, активизация клеток Купфера, лейкоцитов и тромбоцитов [66]. В экспериментальных работах показано, что угнетение клеток Купфера улучшает выживаемость трансплантатов печени, уменьшая ее повреждение и усиливая регенерацию [62]. Рассматривается роль HMGB1 как раннего медиатора воспаления и органного повреждения [67] и роль Т-клеток как медиаторов ИП [42]. Большинство описанных механизмов повреждения проявляют себя в трансплантате в виде клинических, лабораторных и морфологических изменений в процессе реперфузии [4]. Развивается так называемый постреперфузионный синдром, клинически выраженный в виде временных проявлений сердечно-сосудистой недостаточности со снижением артериального давления, сосудистого тонуса, сократимости миокарда и нарастанием легочной гипертензии. С.В. Готье с соавт. [4] предлагает вместо термина «ишемическое повреждение» использовать «ишемическое консервационно-реперфузионное повреждение» (ИКРП) как термин, включающий в себя постреперфузионный синдром и наиболее объективно характеризующий природу состояния трансплантированной печени.

Известно, что в клинике первых 48 часов посттрансплантационного периода всегда имеет место выраженный цитолиз, связанный с непосредственным поражением гепатоцитов и с нарушением проницаемости цитоплазматических мембран гепатоцитов под воздействием медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов. По максимальному уровню АСТ и АЛТ, зафиксированному в первые 48 часов после пересадки, клинически выделяют 3 степени ИП: легкую – АСТ, АЛТ до 1000 Ед/л, умеренную – АСТ, АЛТ от 1000 до 3000 Ед/л и тяжелую – АСТ, АЛТ от 3000 до 9000 Ед/л. Эта шкала отражает количество поврежденных, но еще жизнеспособных гепатоцитов. От степени тяжести ИП зависят возможность и особенности процесса восстановления печеночных функций трансплантата [4]. Морфологические проявления ИП различной степени следующие.

**При легкой степени ИП** большинство исследователей не находят каких-либо существенных морфологических изменений [7]. Бабенко с соавт. [1] рассматривает легкую степень ИП как транзитор-

ное неиммунологическое клеточное повреждение, подразумевающее так называемый «хирургический гепатит» с очаговыми некрозами гепатоцитов или макровезикулярным стеатозом, обычно слабо выраженным, в единичных гепатоцитах или их небольших группах.

**При умеренной степени ИП** описывают различную степень расширения синусоидов центра дольки, лейкоцитарную реакцию в синусоидах [7], очаговую баллонную дистрофию гепатоцитов в 3-й зоне ацинусов с различной степенью перестройки гистоархитектоники, каналликулярный и внутриклеточный холестаза [41].

**При тяжелой степени ИП** отмечают диффузную гидропическую дистрофию гепатоцитов, очаги «баллонной» дистрофии, выраженную реакцию лейкоцитов в синусоидах [7], мелкокапельный стеатоз диффузного характера, очаговые центролобулярные некрозы [7, 13]. Geller и Petrovic [41] обнаружили центролобулярный некроз в 30% аллотрансплантатов печени после ОТП. Neil и Hubscher [55] предложили рассматривать центральный дольковый некроз как проявление феномена отторжения, даже если нет типичных нарушений в портальных трактах, рекомендуя в таких случаях увеличение иммуносупрессии.

Geller и Petrovic [41] выявили геморрагические и сливающиеся некрозы, поражение портальных трактов с пролиферацией в них мелких желчных протоков и инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами разной степени выраженности («ишемический холангит»). Бабенко с соавт. [1] считают, что тяжелая степень ИП в трансплантате уже через 30 дней после пересадки может привести к «артериопатии», то есть ускоренному атеросклерозу сосудов. Морфологически это выражается поражением интимы с преобладанием ксантоматоза, вовлечением в процесс мелких и средних внутриорганных артерий, что отличает его от спонтанного атеросклероза. По данным ведущих трансплантологических центров, тяжелая степень ИП трансплантата сопровождается потерей его функции почти у 50% пациентов [4].

Недавние исследования, проведенные Kalantari et al. [45], предполагают возможную связь ИП с кальцификацией печеночного аллотрансплантата. В своей работе исследователи рассматривают печеночную кальцификацию трансплантата как следствие осаждения гидроксипатита, выходящего из некротизированных или подвергшихся апоптозу гепатоцитов, совместно с пролиферацией миофибробластов, выделяющих костно-специфические цитоплазматические белки.

В результате ИП повреждаются не только гепатоциты, но и желчные протоки. Повреждения гепатоцитов возникают раньше, чем повреждения

желчных протоков, но повреждения желчных протоков существуют гораздо дольше и проявляются стриктурой в позднем посттрансплантационном периоде [31, 47]. Ишемия печени предрасполагает к билиарным стенозам даже при отсутствии тромбоза печеночной артерии [57, 61]. Ряд авторов считают стеноз желчных протоков первым признаком артериального тромбоза [41]. Некоторые исследователи придают особое значение наличию холестаза в трансплантате, рассматривая его как отражение степени ишемических и реперфузионных повреждений [7].

При сравнительной морфологической оценке выявлена зависимость ИП трансплантата печени от вида пересадки (трупной или родственной), что обусловлено разными исходными условиями в этих группах. При родственных пересадках ИП или минимальные – в виде стаза лейкоцитов в отдельных синусоидах, слабого внутриклеточного холестаза и единичных холестатических тромбов в желчных капиллярах [7, 36], – или отсутствуют [13]. При трансплантации трупной печени более выраженные ИП – в виде крупно- и мелкокапельного ожирения, некроза гепатоцитов – связаны с особенностями агонального периода донора и длительностью консервации органа [8, 13].

В экспериментальных работах отражены стадии развития изменений в структуре печени (от мелкокапельной жировой инфильтрации до обширной инфильтрации гепатоцитов), их векторный характер – от центральных отделов к периферии долек, наличие сохранных, резистентных к токсическому действию участков долек, которые имеют структуру, близкую к нормальной, и которые отделены от поврежденных участков четко выраженными пограничными зонами с достоверным увеличением в них количества двуядерных гепатоцитов [9, 10].

Ишемические повреждения в трансплантате могут сохраняться длительное время. Центролобулярные некрозы и сопутствующие им регенераторные изменения гепатоцитов встречаются даже через 1,5 месяца после пересадки [1]. В среднем в течение первой недели после операции исчезает мелкокапельное ожирение. До одного месяца можно наблюдать крупнокапельное ожирение и холестаз при родственной трансплантации. До двух месяцев сохраняются проявления внутриканаликулярного и внутриклеточного холестаза [7]. При благоприятном течении послеоперационного периода в среднем к 8–10-м суткам явления ИП регрессируют, и благодаря известным механизмам репаративной регенерации постепенно происходит восстановление нормальной структуры печени [21]. При неблагоприятном течении послеоперационного периода на фоне тяжелых исходных морфологических измене-

ний трансплантата усугубляются дистрофические процессы, ослабляются регенераторные механизмы, что отражается на функции печени [17].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабенко Н.Н., Богорад И.В., Вабищевич А.В. и др.* Клиническая трансплантология // Под ред. Константинова Б.А. М.: Аир-Арт, 2004. 304 с.
2. *Готье С.В., Морозова М.М., Скипенко О.Г. и др.* Клинико-морфологическая трактовка нарушений функции трансплантированной печени // Итоги. Науч. центр хирургии РАМН. 1996. № 2. С. 49–57.
3. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Филин А.В. и др.* Родственная трансплантация печени: Опыт РНЦХ РАМН // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 81–82.
4. *Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М.* Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
5. *Ермолов А.С., Чжао А.В., Мусселиус С.Г. и др.* Первый опыт трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2002. № 1. С. 38–46.
6. *Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А. и др.* Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантаций печени // Хирургия. 2006. № 3. С. 72–77.
7. *Константинов Б.А., Ерамишанцев А.К., Готье С.В. и др.* Клинико-морфологическая трактовка нарушений функции трансплантированной печени // Трансплантология и искусственные органы. 1996. № 4. С. 3, 88–95.
8. *Константинов Б.А., Готье С.В., Цирульникова О.М. и др.* Опыт трансплантации печени Российского научного центра хирургии. Родственная трансплантация печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 23–24.
9. *Маремшаов А.М., Блюмкин В.Н., Северин В.В. и др.* Регенерация токсически поврежденной печени крыс в условиях моделирования иммунодефицитного состояния и введения спленопада // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001. № 2. С. 39–43.
10. *Маремшаов А.М., Блюмкин В.Н., Северин В.В., Онищенко Р.А.* Последовательные изменения гистологического строения печени крыс при курсовой загрузке четыреххлористым углеродом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 1. С. 39–42.
11. *Мойсюк Я.Г.* Мультиорганное донорство в клинической трансплантологии (организация, методология, тактика, результаты и перспективы): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1992. С. 212–228.
12. *Мойсюк Я.Г., Тарабарко Н.В., Долбин А.Г. и др.* Организация и развитие программы мультиорганного донорства // Клиническая хирургия. 1992. № 1. С. 15–19.

13. Морозова М.М., Шереметьева Г.Ф., Цирульникова О.М. Морфологический контроль в трансплантированной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 34.
14. Никоненко А.С., Ковалев А.А., Гриценко С.Н., Никоненко Т.Н. Трансплантация печени: Руководство. Запорожье, 2000. С. 81.
15. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: Методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. № 4. С. 65–78.
16. Семенов А.В., Цирульникова О.М., Долбин А.Г. и др. Отбор доноров для родственной трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 83–84.
17. Скипенко О.Г., Ерамишанцев А.К. Донорский этап ортотопической трансплантации печени // Хирургия. 1996. № 6. С. 38–44.
18. Тарабарко Н.В. Обеспечение донорскими органами при клинической трансплантации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997. С. 93–110.
19. Цирульникова О.М., Филин А.В., Вабищевич А.В. и др. Длительное выживание реципиентов донорской печени: особенности позднего посттрансплантационного периода, качество жизни // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 82–83.
20. Чжао А.В., Журавель С.В., Кузнецова Н.К. и др. Изменение показателей гемодинамики при ортотопической аллотрансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 81.
21. Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Готье С.В. и др. Репаративная регенерация печени человека, трансплантированная от трупа и родственного донора // Вестник РАМН. 2002. № 5. С. 33–36.
22. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Арзуманов В.С. и др. Вопросы хирургической техники и тактики при ортотопической трансплантации печени // Клиническая хирургия. 1992. № 2. С. 12–17.
23. Шумаков В.И. Трансплантология (руководство). М., 1995. С. 36–47.
24. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шагидулин М.Ю. и др. Техника забора печени для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 4. С. 15–19.
25. Adkinson D., Hollworth M.E., Beauvoit J.N. et al. Role of free radicals in ischemia reperfusion injury to the liver // Acta. Physiol. Scand. 1986 (suppl.). Vol. 548. P. 101–107.
26. Banff Working Group. Liver Biopsy Interpretation for Causes of Late Liver Allograft Dysfunction // Hepatology. 2006. Vol. 44. P. 489–501.
27. Blakolmer K., Seaberg E.C., Batts K et al. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection – implications for a staging schema // Am. J. Surg. Pathol. 1999. Vol. 23. P. 1328–1339.
28. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 2468–2474.
29. Cameron A.M., Ghobrial R.M., Yersiz H. et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria // Ann. Surg. 2006. Vol. 243. P. 748.
30. Chang A.J., Geevarghese S.K., Anselmo D.M. et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation // Liver Transplantation. 2003. Vol. 9. P. 1053–1061.
31. Cutniss J.C., Cantino D., Biasi F. et al. Reperfusion damage to the bile canaliculi in transplanted human liver // Hepatology. 1996. Vol. 24. P. 1053.
32. D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Sollinger H.W. et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation // Transplantation. 1991. Vol. 51 (2). P. 157–163.
33. D'Alessandro A.M., Hoffmann R.M., Belzer F.O. Non-heart-beating donors: one response to the organ shortage // Transplant. Rev. 1995. Vol. 9. P. 168.
34. Demetris A.J., Seaberg E.C., Batts K.P. et al. Chronic liver allograft rejection: a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases interinstitutional study analyzing the reliability of current criteria and proposal of an expanded definition. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // Am. J. Surg. Pathol. 1998. Vol. 22. P. 28–39.
35. Deschenes M., Belle S., Krom R. et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation // Transplantation. 1998. Vol. 66 (3). P. 302–310.
36. Farmer D., Yersiz H., Ghobrial M. et al. Early graft function after pediatric liver transplantation // Transplantation. 2001. Vol. 72 (11). P. 1795–1802.
37. Feng S., Goodrich K.P., Bragg-Gresham L. et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 783.
38. Fernandez-Merino F.J., Nuno-Garza J., Lopez-Hervas P. et al. Impact of donor, recipient, and graft features on the development of primary dysfunction in liver transplants // Transplant. Proc. 2003. Vol. 35. P. 1793–1794.
39. Franzen L.E., Ekstedt M., Kechagias S., Bodin L. Semi-quantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting // Modern Pathology. 2005. Vol. 18. P. 912–916.
40. Fukumori T., Kato T., Levi D. et al. Use of older controlled non-heartbeating donors for liver transplantation // Transplantation. 2003. Vol. 75 (8). P. 1171.
41. Geller S.A., Petrovic L.M. Biopsy interpretation of the liver // Lippincott Williams & Wilkins. 2004. P. 335–357.
42. Huang Y., Rabb H., Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // Cell Immunol. 2007. Vol. 248 (1). P. 4–11.
43. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C. et al. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver // Microcirculation. 2003. Vol. 10. P. 447–456.
44. Jeon H., Ortiz J.A., Manzarbeitia C.Y. et al. Combined liver and pancreas procurement from a controlled non-heart-beating donor with aberrant hepatic arterial anatomy // Transplantation. 2002. Vol. 74 (11). P. 1636.

45. Kalantari F., Miao D., Emadali A., Tzimas G.N. et al. Cellular and molecular mechanisms of abnormal calcification following ischemia-reperfusion injury in human liver transplantation // *Modern Pathology*. 2007. Vol. 20. P. 357–366.
46. Kootstra G., Kievit J., Nederstigt A. Organ donors: heartbeating and non-heartbeating // *World Surg*. 2002. Vol. 26. P. 181.
47. Kukan M., Haddad P.S. Role of hepatocytes and bile duct cells in preservation-reperfusion injury of liver grafts // *Liver Transpl*. 2001. Vol. 7 (5). P. 381.
48. Lerut J.P. Multiorgananprelevatie // *Arch. Chir. Belg*. 1987. P. 177–183.
49. Ma Y., Wang G.D., Wu L.W., Hu R.D. Dynamical changing patterns of histological structure and ultrastructure of liver graft undergoing warm ischemia injury from non-heart-beating donor in rats // *World J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 12 (30). P. 4902–4905.
50. Makowka L., Gordon R.D., Todo S. et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical transplantation // *Transplant. Proc*. 1987. Vol. 19. P. 2378.
51. Marroquin C.E., Marino G., Kuo P.C. et al. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers // *Transplant*. 2001. Vol. 7. P. 762–768.
52. Marsman H., Matsushita T., Dierkhising R. et al. Assessment of donor liver steatosis: pathologist or automated software? // *Hum. Pathol*. 2004. Vol. 35. P. 430–435.
53. Mathiesen U.L., Franzen L.E., Aselius H. et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases // *Digest. Liver Dis*. 2002. Vol. 34. P. 516–522.
54. McCormack L., Petrowsky H., Jochum W. et al. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study // *Ann Surg*. 2007. Vol. 246 (6). P. 940–946.
55. Neil D., Hubscher S. Are parenchymal changes in early post-transplant biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? // *Transplantation*. 2001. Vol. 71 (11). P. 156–157.
56. Nocito A., El-Badry A.M., Clavien P.A. When is steatosis too much for transplantation? // *Hepatology*. 2006. Vol. 45. P. 494.
57. Otto G., Roeren T., Colling M. et al. Ischemic type lesions of the bile ducts after liver transplantation: 2 years results // *Zentralbl. Chir*. 1995. Vol. 120. P. 450.
58. Pereira B.J., Wright T.L., Schmid C.H., Levey A.S. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group // *Lancet*. 1995. Vol. 345 (8948). P. 484–487.
59. Qink D.K. Prolonging warm ischemia reduces the cold preservation limits of liver grafts in swine // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006. Vol. 5 (4). P. 515–20.
60. Saab S., Ghobrial R.M., Ibrahim A.B., Kunder G. et al. Hepatitis C Positive Grafts may Be Used in Orthotopic Liver Transplantation: A Matched Analysis // *Am. J. Transplant*. 2003. Vol. 3 (9). P. 1167–1172.
61. Snover D.C. Acute and chronic graft-versus-host disease: histopathological evidence for two pathogenetic mechanisms // *Hum. Pathol*. 1984. Vol. 15. P. 202–205.
62. Tian Y., Jochum W., Georgiev P. et al. Kupffer cell-dependent TNF-alpha signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse // *Proceedings of National Academy of Science of USA*. 2006. Vol. 103 (12). P. 4598–4603.
63. Todd K.H. Postoperative intensive care. Management of adult // Busutti R.W., Clintmaln G.B. (eds): *Transplantation of the liver*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996. P. 551–564.
64. Torres M., Wepler D., Reddy K.R. et al. Use of hepatitis C-infected donors for hepatitis C-positive OLT recipients // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 117. P. 1253–1257.
65. Trotter J.F. Expanding the donor pool for liver transplantation // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2000. Vol. 2 (1). P. 46.
66. Tsung A., Hoffman R.A., Izuishi K. et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells // *J. Immunol*. 2005. Vol. 175 (11). P. 7661–7668.
67. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion // *J. Exp. Med*. 2005. Vol. 201 (7). P. 1135–1143.
68. Tuilius S.G., Volk H.-D., Neuhaus F. Transplantation of organs from marginal donors // *Transplantation*. 2001. Vol. 72. P. 1341.
69. Reich D.J., Munoz S.J., Rothstein K.D. et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update // *Transplantation*. 2000. Vol. 70 (8). P. 1159.
70. Verran D., Kusyk T., Painter D. et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation // *Liver Transpl*. 2003. Vol. 9. P. 500–505.
71. von Glinski K.S., Krettek C., Blauth M. et al. Hepatic ischemia as a complication after correction of post-traumatic gibbus at the thoracolumbar junction // *Spine*. 2000. Vol. 25 (8). P. 1040.

# I. РОЛЬ СИСТЕМ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ

*Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А.*

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

Трансплантация органов сопровождается активацией адаптивного (клеточного и гуморального) и врожденного иммунитета в организме реципиента. Популяция Т-лимфоцитов, в состав которой входит несколько субпопуляций клеток, таких как Тцит, Th1, Th2 и Т-регуляторные клетки, прежде всего ответственные за развитие этих форм иммунного ответа. Актуальной проблемой современной трансплантологии является разработка методов, которые бы способствовали накоплению в организме реципиента Т-регуляторных клеток с супрессивными свойствами для формирования донор-специфической иммунной толерантности.

*Ключевые слова: врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, трансплантация органов, Т-регуляторные клетки, трансплантационная толерантность.*

# I. ROLE OF THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY FOR A DEVELOPMENT OF DESTRUCTIVE IMMUNE RESPONSE OF ORGANISM ON ALLOGRAFT

*Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krasheninnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A.*

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

It is known, transplantation of organs is accompanied by activation of adaptive immunity (cellular and humoral) and innate immunity in an organism of the recipient. Population of T-lymphocyte which includes some subpopulations of cells, such as Tcyt, Th1, Th2 and T-regulatory cells, first of all responsible for development of these forms of the immune answer. The actual problem of modern transplantology is working out of methods which would promote accumulation in an organism of recipient T-regulatory of cells with suppressive properties for formation the donor-specific immune tolerance into recipient's organism.

*Key words: innate immunity, adaptive immunity, organ transplantation, T-regulatory cells, transplantation tolerance.*

Иммунная система, являясь одной из интегративных систем организма, при взаимодействии с нервной и гуморальной системами способна обеспечить эффективное сохранение целостности организма с помощью уникальных, только ей свойственных способов реагирования на антиген – путем формирования состояния иммунной реактивности и иммунной

толерантности [20, 33]. Иммунная толерантность не является врожденным состоянием [9, 12], а постоянно в течение жизни поддерживается с помощью двух функциональных систем – центральной и периферической толерантности [4, 20]. Эти системы обеспечивают сохранность индивидуальной целостности клеток организма путем селекции Т- и

*Статья поступила в редакцию 07.05.10 г.*

**Контакты:** Артамонов Сергей Дмитриевич, к. м. н, ст. науч. сотр. лаборатории биотехнологии стволовых клеток.

*Тел. 8-926-364-36-89*

В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге, а также путем постоянного активного контроля реактивности по всем группам аутоантигенов с помощью образующихся специализированных субклонов Т-лимфоцитов в периферических органах. Трансплантационную толерантность в аспекте регуляции иммунного гомеостаза можно рассматривать как отсутствие реакции отторжения на распознанное чужое (аллогенный антиген) в отсутствии иммуносупрессии [20]. На практике, однако, трансплантационную толерантность необходимо искусственно создавать, корректируя механизмы ее образования либо путем традиционного применения иммуносупрессоров [7, 15], либо путем направленной регуляции образования в организме специфических клонов клеток, супрессирующих иммунную реактивность по аллоантигенам [10, 17, 43].

Настоящая работа дает современное представление о том, как и в какой мере предсуществующие в организме механизмы иммунной толерантности к аутоантигенам могут в организме реципиента поддерживать толерантность к аллоантигенам донорского органа. О том, что это возможно, свидетельствуют клинические наблюдения, когда при необоснованной отмене иммуносупрессии спонтанная толерантность возникала у 20% больных с пересаженной печенью и у 1% реципиентов с пересаженной почкой [17, 40, 49]. Это означает, что при разработке толеризирующих протоколов, не уступающих по надежности медикаментозной иммуносупрессии, необходимо учитывать закономерности регуляции иммунного гомеостаза в организме. Иммунный гомеостаз у каждого человека достигается путем непрерывного взаимодействия системного анализа текущей ситуации и предыдущего опыта (от генетической предрасположенности до всех перенесенных инфекционных заболеваний, включая прививки), что определяет направление ответной реакции и ее интенсивность (от гиперреакции до ареактивности). Без комплексного учета механизмов, формирующих ответную иммунную реакцию, их мониторинга и адекватной коррекции достижение устойчивой толерантности к аллотрансплантату становится проблематичным [32, 40].

## 1. ПРОЦЕСС РАСПОЗНАВАНИЯ АНТИГЕНА КАК ВАЖНЫЙ ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунный гомеостаз, обеспечивающий сохранение постоянства и целостности организма на клеточном и тканевом уровнях, осуществляется во взаимодействии систем врожденного и адаптивного иммунитета, которые работают как единая система, но каждая при этом имеет свои специфические

функции. Ниже мы рассмотрим работу этих систем преимущественно для условий аллогенной трансплантации.

### 1.1. Распознавание антигена в системе врожденного (неспецифического) иммунитета

Врожденная система иммунитета, как известно, состоит из множества связанных между собой подсистем защиты организма от инфекции [3, 4]. За последнее десятилетие роль врожденной системы была практически открыта заново [18, 22, 45] в связи с обнаружением рецепторов древней системы распознавания – рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors) (PRR), в группу которых входят и ранее известные Толл-подобные рецепторы [26, 29]. PRR сформировались как фенотипический результат эволюции генетической врожденной памяти и способны распознавать практически все особенности строения патогенов. PRR расположены на внешней мембране, в цитозоле и фаголизосомах многих клеток в основном иммунной системы [30] и способны распознавать полисахариды стенки бактерий, белок флагелин жгутиков простейших, одно- и двухцепочечные ДНК и РНК вирусов, способны распознавать грибы, а также многоклеточные паразиты [11, 22]. Особенно много PRR представлено на антиген-презентирующих клетках (АПК), максимально на профессиональных АПК, в частности дендритных клетках. Распознавание инфекта приводит к мощной активизации соответствующих генетических структур и синтезу соответствующих белков и пептидов, запускающих все без исключения антиинфекционные системы, т. е. прямую эффекторную реакцию по удалению чужого [3]. Важно подчеркнуть, что врожденная система иммунитета распознает природные патогены напрямую, ей не нужны посредники, в частности реакции типа «антиген–антитело» и все те антигены, которые не распознаются с помощью PRR, для врожденного иммунитета в организме человека чужими не являются [41].

Другой функцией врожденного иммунитета является активное участие его в развитии реакции на повреждение и появление некроза. В отличие от апоптоза, который является физиологической реакцией запрограммированной гибели поврежденных клеток (опухолевых, зараженных вирусом и просто отработавших положенный срок) и не индуцирует появление провоспалительных цитокинов, обширный некроз тканей приводит к цитокиновой буре в организме и развернутой реакции неспецифического воспаления в зоне повреждения с экссудацией, миграцией клеточных элементов врожденной системы иммунитета, лизированием некротических масс и последующей регенерацией [25]. Третьей функ-

цией системы врожденного иммунитета является синтез антител особыми В-лимфоцитами, которые имеют одинаковый с Т-лимфоцитами маркер CD5 и которые, как полагают, активируются напрямую через PRR врожденной системы тимус-независимыми антигенами. Плазматические клетки, полученные из таких В-лимфоцитов, продуцируют постоянный спектр так называемых натуральных антител, которые, будучи в основном IgM в норме, не распознают аутоантигены [2]. Однако циркулирующие натуральные антитела делают практически невозможной ксенопересадку органов, например от свиньи, так как, распознавая разницу в строении полисахаридных компонентов клеточных мембран, они вызывают сверхострое отторжение [41]. Система врожденного иммунитета не распознает аллоантигены, однако роль ее для аллогенной пересадки значительна: продуцируя высокий уровень провоспалительных цитокинов в ответ на обширную хирургическую травму тканей реципиента и ишемию донорского органа во время трансплантации органа, эта система активирует систему адаптивного иммунитета, провоцируя острое отторжение [18, 25]. В посттрансплантационном периоде воспалительные процессы, особенно вирусные, через активацию системы врожденного иммунитета также могут вызвать острое или хроническое отторжение трансплантата [30].

## 1.2. Распознавание антигена в системе адаптивного (специфического) иммунитета

### 1.2.1. Современные представления об антигене и его презентации

Антигенами называют различные молекулы (в том числе распознаваемые PRR системы врожденного иммунитета), индуцирующие иммунный ответ (то есть иммуногены), а также молекулы, реагирующие с антителами и примированными Т-клетками [3]. Распознавание антигенных детерминант антителами происходит на неизменном антигене (обычно белке) В-лимфоцитами, однако сами В-лимфоциты растворимые антитела не продуцируют. Их продуцируют плазматические клетки, в которые примированные В-лимфоциты дифференцируются после взаимодействия с Т-лимфоцитами, их последующей активации и пролиферации. Реакция растворимых антител с антигенами хотя привычно называется распознаванием, но на самом деле означает конец иммунного процесса, т. е. эффекторную реакцию. Основная роль растворимых антител – найти и связать (опсонизировать) антиген, многократно усиливая работу остальных систем иммунитета и эффективность всей системы иммунитета в целом [4].

Центральной фигурой адаптивного иммунитета является антиген, презентуемый на молекулах системы HLA, расположенных на внешней мембране всех ядродержащих клеток. Этот антиген представляет собой пептид, содержащий от 9 до 15 аминокислот, и является практически единственным информационным носителем в организме, с которого информацию считывают одновременно две структуры: рецептор системы HLA разных клеток и Т-клеточный рецептор (ТКР) Т-лимфоцитов. Гены главного комплекса гистосовместимости (МНС), кодирующие рецепторы HLA, как известно, при наследовании передаются блоком (гаплотипом) [3, 4], и поэтому люди, имеющие одинаковый гаплотип, имеют одинаковый набор аутоантигенов, презентированных на молекулах HLA, а также одинаковый репертуар не погибающих в тимусе наивных Т-лимфоцитов. Между тем следует иметь в виду, что люди даже с одинаковым гаплотипом обычно образуют разный репертуар Т- и В-лимфоцитов памяти, который зависит от спектра перенесенных ими заболеваний. Принято также считать, что при отсутствии у реципиента предварительного контакта с лимфоцитами донора клетки памяти не будут участвовать в отторжении. Однако по ряду причин, главной из которых является перекрестное распознавание Т-лимфоцитами общности презентуемых антигенов (вирусов и аутоантигенов), практически всегда часть из них в виде клеток памяти участвует в отторжении [39]. Для трансплантологии важным является и то, что вариантов гаплотипов, а следовательно и вариантов наборов рецепторов HLA на клетках, в настоящее время известно около 2000 [4]; отсюда столько же в человеческой популяции и репертуаров наивных Т-лимфоцитов. К этому следует добавить, что хотя указанные принципы кодирования и передачи информации об антигене являются основополагающими, в их реализацию вносят коррективы многочисленные дополнительные обстоятельства. Среди них наиболее важным для трансплантологии является существование у разных людей аллельных вариантов белков, за синтез которых отвечают аллельные варианты одних и тех же генов. Таких белков в процентном отношении немного, порядка 0,1%, и их присутствие указывает, насколько люди отличаются друг от друга по составу молекул белка внутри вида. Не все различия по аллельным вариантам белков иммуногенны [48], однако иммуногенных белков насчитывается порядка нескольких десятков, включая белки разных групп крови, резус-фактора и пр. (помимо аллельных вариантов возможна также делеция гена и соответственно отсутствие синтеза соответствующего иммуногенного белка – ситуация отрицательного резус-фактора или нулевой группы крови) [31]. Гены, контролирующие синтез иммуногенных ал-

ельных вариантов белков, называются слабыми (минорными) генами гистосовместимости.

В настоящее время известны два пути представления всех иммуногенных аллоантигенов (наивным) Т-лимфоцитам реципиента, которые обозначаются как прямой и непрямой (косвенный) пути [5, 38]. После трансплантации донорские лейкоциты-пассажиры из трансплантата, в том числе и дендритные клетки донора, мигрируют в лимфоидные органы реципиента и там быстро созревают, приобретая функции донорспецифичных антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые начинают напрямую стимулировать большую субпопуляцию наивных Т-клеток реципиента (до 10%), с образованием CD4 (хелперов) первого и второго типов, которые организуют эффекторный ответ, соответственно CD8 Т-лимфоцитов (киллеров) и В-лимфоцитов, ответственных за клеточную и гуморальную составляющие процесса отторжения органа. Этот путь представления антигена назван прямым, и он активируется при остром отторжении в раннем посттрансплантационном периоде, когда пересаженный орган еще содержит большое количество донорских дендритных АПК.

Однако в более отдаленном посттрансплантационном периоде, когда из организма реципиента элиминируют АПК донора (из-за ограниченности срока их жизни), а наивным Т-клеткам реципиента уже не от кого получить информацию о донорском репертуаре аутоантигенов, возникающая ситуация становится принципиальной основой для формирования спонтанной трансплантационной толерантности в организме реципиента. К сожалению, наличие только этого механизма для создания устойчивой толерантности является недостаточным, так как в организме реципиента постоянно присутствуют наивные Т-лимфоциты, которые способны распознать разницу репертуаров презентируемых антигенов донора и реципиента и по механизмам, сходным с аутоиммунным заболеванием, осуществить эффекторную реакцию против клеток трансплантата, даже в отсутствие донорских АПК.

Развитию отторжения трансплантата способствует и второй, так называемый непрямой, или классический, путь представления донорского антигена. При реализации этого пути в АПК реципиента происходит сначала процессинг донорских белков, синтез которых контролируется минорными генами гистосовместимости, по которым донорский орган отличается от органа реципиента, а затем эти клетки презентируют процессированный антиген своим наивным Т-клеткам. Активации непрямого пути представления аллоантигенов отводят ведущую роль в развитии хронического отторжения [38, 47]. АПК реципиента в остром периоде после пересадки органа также представляют репертуар

презентированных на них аутоантигенов реципиента донорским наивным Т-лимфоцитам по механизму, аналогичному прямому пути, вызывая реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Особенно значима данная реакция при пересадке печени, которая, клинически проявляясь у 10% пациентов, в 5% случаев из этих 10% заканчивается смертельным исходом [42].

Процессу презентации антигена предшествует процесс его подготовки во всех ядродержащих клетках организма. Процессинг антигена осуществляется высокоорганизованной системой и во избежание случайных сбоях при его подготовке обеспечивается двумя подсистемами. Одна из подсистем готовит антиген из внутриклеточных белков, который после приготовления в специальном образовании протеосоме транспортируется совместно с молекулой HLA I класса на внешнюю мембрану всех ядродержащих клеток и презентируется CD8 лимфоцитам; другая подсистема готовит антиген из внешних белков в специальных фаголизосомах преимущественно клеток иммунной системы. HLA рецептор II класса на этих клетках после его синтеза доставляется в фаголизосому со специальным чехлом, инвариантным пептидом, чтобы он не мог провзаимодействовать с внутриклеточными пептидами, и только в фаголизосоме чехол снимается, а рецептор нагружается соответствующим ему пептидом – антигеном. После доставки конструкции «молекула HLA–презентируемый антиген» на внешнюю мембрану этот комплекс распознается CD4 Т-лимфоцитами. Имеющаяся строгость разделения механизмов распознавания внутриклеточных и внеклеточных белков может, однако, при возникновении физиологической необходимости нарушаться. Это происходит с помощью транспортера, существующего на высокоспециализированных АПК-дендритных клетках, который переносит внеклеточные белки из фаголизосомы на протеосому и тем самым способствует презентации полученного из этих белков антигена на молекулах HLA I класса. Существование этого механизма означает, что при необходимости в клетках возможна кросс-презентация антигена [23, 27].

### *1.2.2. Механизмы распознавания антигена в системе адаптивного иммунитета*

Известно, что за выработку антигенспецифической иммунной толерантности в течение всей жизни организма ответственна система адаптивного иммунитета, в которую входят Т- и В-лимфоциты, а также специализированные АПК, в частности дендритные клетки, презентирующие процессированные аутоантигены в комплексе с молекулой HLA наивным Т-лимфоцитам. Однако для направ-

ленной регуляции работы адаптивной системы и выработки антигенспецифической толерантности следует понимать, как формируется репертуар тканевых аутоантигенов и как формируется репертуар Т- и В-лимфоцитов памяти у каждого человека, с тем чтобы они эффективно распознавали и удаляли отжившие, раковые, зараженные вирусом и т. п. клетки и создавали адекватный спектр антител, не повреждая здоровые клетки собственных тканей.

Современные представления о формировании репертуара тканевых антигенов подробно изложены в работе Klein и Sato (2004). Ниже мы приводим основные положения этой работы.

1. Значительная часть белков организма участвует в получении презентированного антигена, который в форме пептида распознается молекулами HLA. Если участки пептида длиной в 9 аминокислот подходят к структуре HLA-рецептора, которую называют пептидосвязывающей бороздой (или иммунной щелью), то они идентифицируются как аутоантигены. (Распознающая часть молекулы HLA I класса содержит девять аминокислот, и иммунная борозда у них с бортиками; в молекуле HLA II класса длина пептида может доходить до пятнадцати аминокислот, у борозды нет бортиков, однако ее распознающий участок имеет те же девять аминокислот). Если двое людей различаются по аминокислотной последовательности участка белка, участвующего в формировании иммунной борозды какой-то из молекул HLA, то по этому рецептору у них будет разный спектр аутоантигенов, полученных из любой, ничем не отличающейся по составу аминокислот, молекулы белка. Выше уже указывалось, что в человеческой популяции с различной частотой встречается примерно 2000 вариантов гаплотипов, которые определяют существование около 2000 разных по численности групп людей, отличающихся по спектру аутоантигенов в системе HLA [4]. По этой причине следует признать, что гены главного комплекса гистосовместимости, кодирующие синтез рецептора HLA с определенной формой иммунной борозды, являются фактически наследуемым эталоном распознавания антигена как своего.
2. В распознаваемом молекулой HLA антигене (нанопептиде) аминокислоты служат аналогами букв алфавита. HLA-рецептор распознает кодовое слово из пяти аминокислот на нанопептиде, причем две аминокислоты из пяти постоянно повторяются, и поэтому их считают якорными; легко посчитать, что количество возможных комбинаций аминокислот в пептиде – по три из двадцати существующих аминокислот – составит 8000 вариантов аутоантигенных пептидов, которые распознаются рецепторами HLA (реаль-

но, как указано выше, их насчитывается около 2000 по всем группам классических рецепторов).

3. Четыре аминокислоты, оставшиеся на распознаваемом нанопептиде, составляют кодовое слово для рецептора Т-лимфоцита. Количество возможных комбинаций их составляет 160 000, то есть ровно столько специфичностей максимально могут распознавать Т-лимфоциты, и это одновременно максимально возможный объем клонов Т-клеток памяти, который может существовать в организме. Сколько Т-клеток памяти существует на самом деле, реально зависит от множества причин, и в первую очередь от количества перенесенных заболеваний (инфекционных, аутоиммунных, причем перекрестные реакции с вирусными и другими антигенами, будучи довольно частым явлением, вносят свой вклад в образование Т-клеток памяти) [25, 30].

Если признать адекватной модель презентации антигена молекулам HLA и Т-лимфоцитам, предложенную Klein и Sato (2004), то следует объяснить, как 160 000 максимально возможных специфичностей Т-лимфоцитов, то есть весь Т-клеточный репертуар, распределены в 2000 групп людей, различающихся по системе HLA. Очевидно, та часть Т-лимфоцитов, которая распознает аутоантигены, элиминируется из организма механизмами ауто толерантности (отрицательной селекции), остальные составляют действующий репертуар Т-клеток, ответственный за эффекторные реакции. У людей, отличающихся по структуре молекул HLA, эти репертуары, как указывалось выше, разные. Пересадка аллогенного органа вызывает активацию от 0,1 до 10% всего репертуара Т-лимфоцитов [44].

Дифференцировка Т-клеток, возникающая после антигенной стимуляции, создает в организме пул зрелых функционально активных эффекторных клеток. В его состав входят субпопуляция цитотоксических CD8 Т-клеток и три субпопуляции CD4 Т-клеток – Th1-регулирующая развитие CD8 Т-лимфоцитов, Th2-клетки, обеспечивающие накопление антител, а также недавно идентифицированная субпопуляция Т-регуляторных клеток (Трег) [6]. CD8 Т-клетки вступают в специфическую реакцию разрушения трансплантата за счет активации собственных антигенраспознающих рецепторов. Эту реакцию контролируют Th1-клетки, которые регулируют время и интенсивность действия CD8-эффекторов.

Th1- и Th2-хелперы и Трег вместе образуют общую систему CD4 Т-клеток, которая осуществляет надзор и регуляцию специфичности и силы эффекторного ответа Т- и В-лимфоцитов. Th1 и Th2 разрешают и стимулируют эффекторные реакции CD8 Т- и В-лимфоцитов; Трег запрещают и пре-

крашают эффекторный ответ, причем все субпопуляции CD4-клеток способны также образовывать соответствующие клоны клеток памяти, которые могут сохраняться в течение всей жизни. При этом выработка эффекторного ответа или толерантности по презентруемому антигену определяется характером взаимодействия Т-хелперов и Т-регуляторов в конкретных условиях [3, 4]. Между тем при развитии иммунного ответа наряду с Т-клетками памяти идет формирование В-клеток памяти, при участии которых осуществляется распознавание части антигенов. В-лимфоциты контролируются Т-хелперами, однако и сами они способны контролировать не только интенсивность гуморального ответа, но и функцию всех клонов Т-лимфоцитов путем многочисленных обратных связей, повышая общую эффективность работы системы иммунитета [14, 34]. Показано, что при иммунном ответе В-лимфоциты презентуют на молекулах HLA пептид из той части белка, которая распознается антителом [19], то есть В-клетки презентуют часть антигенной детерминанты, что позволяет им участвовать в регуляции и гуморального, и клеточного ответа на антиген. Приведенные факты дают основание считать, что В-лимфоциты памяти хранят информацию об антигене как в «аналоговой» форме – в виде антител, так и в «цифровой» – в виде антигенного пептида, что гарантирует надежность их участия в иммунном ответе. Суммируя вышеизложенное, следует также подчеркнуть, что значение CD8- и CD4-популяций Т-клеток и их субклонов не ограничивается участием в реализации иммунного ответа; эти клетки являются также индукторами физиологической и репаративной регенерации клеток и тканей в организме [1], а также продуцентами большого спектра регуляторных пептидов – цитокинов и факторов роста, соотношение которых определяет состояние процессов морфогенеза: гибель, сохранение или активная регенерация клеток поврежденного органа.

## 2. ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЮЩИЕ ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОГЕННОГО ТРАНСПЛАНТАТА

При пересадке аллогенных органов уже во время операции создаются условия для сочетанной активации систем адаптивного и врожденного иммунитета. С донорским органом при трансплантации в организм реципиента попадают донорские АПК, которые немедленно активируют адаптивную систему иммунитета и запускают процесс острого отторжения трансплантата по прямому метаболическому пути [38]. Действие прямого метаболического пути ослабляется при подборе репертуаров Т-лимфоцитов путем селекции донора и реципиента по системе HLA [32, 39].

Кроме того, во время трансплантации органа в ответ на обширную хирургическую травму тканей реципиента, а также ишемическое и реперфузионное повреждение трансплантата в организме реципиента одновременно возникает реакция развернутого неспецифического воспаления в результате активации системы врожденного иммунитета образующимися провоспалительными цитокинами и мигрирующими воспалительными клетками [25]. Следует заметить, что даже при отсутствии выраженных различий в системе HLA донора и реципиента активация системы врожденного иммунитета в этот период индуцирует систему адаптивного иммунитета, и уже это само по себе может спровоцировать развитие острого отторжения трансплантата [18, 25].

Хроническое отторжение обычно тесно связано с расширением репертуара специфичностей Т-лимфоцитов за счет активации непрямого пути представления донорских HLA-антигенов, за синтез которых отвечают минорные (слабые) гены гистосовместимости [5]. Показано, что донорспецифические Т-лимфоциты, сенсibilизированные через не прямое распознавание антигена, более эффективно кооперируются с В-лимфоцитами, в результате чего возрастает продукция антител к антигенам донора. Следствием таких событий становится отторжение трансплантата по гуморальному механизму, при котором имеет место постепенно нарастающее повреждение сосудистого русла, а также фиксация в эндотелии сосудов и ткани трансплантата иммуноглобулинов G, M, A и компонентов комплемента, причем коррекция таких кризов отторжения оказывается успешной при использовании в качестве иммуносупрессоров моноклональных антител. Установлено [16], что, например, при аллотрансплантации сердца развитие гуморального типа отторжения трансплантата с повреждением его сосудов протекает как бы параллельно с кризами острого отторжения клеточного типа, но оба типа отторжения протекают независимо друг от друга, и, как полагают, их вызывают разные причины – иммунные и неиммунные. Между тем возникновение этих двух вариантов деструктивного иммунного ответа на общий антиген трансплантата и доминирование одного из типов ответной реакции зависит прежде всего от функциональной активности и соотношения отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в органах иммуногенеза (Th1, Th2, Трег-клетки), которые определяют формирование в организме не только двух типов иммунной реактивности, но и развитие иммунной антигенспецифической толерантности. В более отдаленном послеоперационном периоде, когда из организма реципиента элиминируют АПК донора (из-за ограниченного срока их жизни), а наивным Т-клеткам

реципиента некому представить донорский репертуар аутоантигенов, создается ситуация неустойчивого иммунного равновесия, которое под влиянием многочисленных факторов, прежде всего активирующих врожденный иммунитет (например вирусные инфекции), может при немотивированной отмене иммуносупрессивной терапии вызвать острое (подострое) или хроническое отторжение трансплантата [30]. Между тем следует иметь в виду, что в период неустойчивого иммунного равновесия адекватная медикаментозная иммуносупрессия, которая предотвращает отторжение пересаженного аллогенного органа, по сути, маскирует тот факт, что аллогенный орган по составу белков, полисахаров и липидов практически не отличается от родного органа реципиента. Элиминация иммунных клеток донора, происходящая со временем как под влиянием иммуносупрессии, так и естественным образом, сводит участие АПК реципиента к распознаванию аллельных вариантов донорских белков, контролирующихся минорными (слабыми) генами гистосовместимости по непрямому метаболическому пути [13, 36]. Как показывает практика, при соответствующих протоколах ведения реципиента применение даже малых доз и только одного иммуносупрессора, блокирующего новообразование зрелых лимфоцитов из наивных Т-клеток, в большинстве случаев оказывается достаточным для развития и поддержания многолетней квазитолерантности, то есть долгосрочного функционирования органа в присутствии иммуносупрессии [17]. Однако даже такой щадящий способ медикаментозного лечения сегодня в развитых странах мира признается недостаточным и неоптимальным, как в плане продолжительности жизни больного, так и в плане ее качества [38]. Такая оценка современной медикаментозной иммуносупрессии привела в последние годы к интенсивному поиску новых методов антигенспецифической иммуносупрессии, способных на основе существующей возможности выработки естественной (спонтанной) толерантности в посттрансплантационном периоде сделать выработку толерантности надежной и стабильной, обеспечивающей многолетнее выживание трансплантата и пациента при качестве жизни больного, практически не отличающемся от здорового человека [21, 28, 37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетняя практика пересадок аллогенных органов показала необходимость коррекции работы иммунной системы в период до пересадки и во время относительно недолгого острого периода сразу после нее. Спектр таких воздействий постоянно совершенствуется на базе понимания естественных механизмов работы иммунной системы, как в

сегменте врожденного иммунитета (коррекция вирусных заболеваний реципиента, снижение ишемического повреждения органа, снижение хирургической травмы и т. п.), так и в сегменте адаптивного иммунитета (применение все более совершенных методов иммуносупрессии, включая специфические моноклональные антитела) [24, 35]. В посттрансплантационном периоде ситуация с пожизненной иммуносупрессией все более перестает удовлетворять врачей-трансплантологов, осуществляющих пересадки аллогенных органов в ведущих центрах мира [38]. Ситуация, когда люди со спонтанно развившейся толерантностью могут жить более 40 лет [42] при качестве жизни, не отличимом от здорового человека, приводит к все более настойчивому поиску методов, способных увеличить надежность развивающейся спонтанно посттрансплантационной толерантности [8]. Фактически в посттрансплантационном периоде возникает ситуация, сходная с естественными аутоиммунными заболеваниями, когда многочисленные факторы среды провоцируют развитие аутоиммунного повреждения, приводя к развитию хронического заболевания [46]. Решение этой проблемы лежит на путях коррекции естественных механизмов аутоиммунитета, которые блокируют развитие аутоиммунного повреждения у большинства здоровых людей [37].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабаева А.Г.* Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд. РАМН, 2009. 107 с.
2. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Патофизиология. Т. 1: Общая патофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
3. *Рабсон А., Ройт А., Делвз П.* Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006.
4. *Ройт А., Бростофф Д., Меил Д.* Иммунология. М.: Мир, 2000.
5. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 184 с.
6. *Ярилин А.А., Донецкова А.Д.* Естественные регуляторные Т-клетки и фактор Foxp3 // Иммунология. 2006. № 3. 176–188.
7. *Abramowicz D., Hadaya K., Hazzan M., Broeders N. et al.* Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factors for graft loss and severe side effects // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. Vol. 23 (11). P. 3727–3729.
8. *Bestard O., Cruzado J.M., Mestre M., Caldés A. et al.* Achieving Donor-Specific Hyporesponsiveness Is Associated with FOXP3+ Regulatory T Cell Recruitment in Human Renal Allograft Infiltrates // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 179. P. 4901–4909.
9. *Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B.* Actively acquired tolerance of foreign cells // *Nature*. 1953. Vol. 172. P. 603–606.

10. Blois S.M., Kammerer U., Soto C.A., Tometten M.C. et al. Dendritic Cells: Key to Fetal Tolerance? // *Biology of reproduction*. 2007. Vol. 77. P. 590–598.
11. Bowie A.G. Translational Mini-Review Series on Toll-like Receptors: Recent advances in understanding the role of Toll-like receptors in anti-viral immunity // *Clin. Exp. Immunol.* 2007 February. Vol. 147 (2). P. 217–226.
12. Burnet F.M. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection // *Aust. J. Sci.* 1957. Vol. 20. P. 67.
13. Callaghan C.J., Rouhani F.J., Negus M.C., Curry A.J. et al. Abrogation of Antibody-Mediated Allograft Rejection by Regulatory CD4 T Cells with Indirect Allospecificity // *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 2221–2228.
14. Chen X., Jensen P.E. Cutting Edge: Primary B Lymphocytes Preferentially Expand Allogeneic FoxP3+ CD4 T Cells // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 179. P. 2046–2050.
15. Diekmann F., Campistol J.M. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. Vol. 21 (3). P. 562–568.
16. Gao S.Z., Schroeder J.S., Hunt S.A. et al. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis // *J. Heart. Lung. Transplant.* 1993. Vol. 12 (6). P. 1029.
17. Giralanda R., Kirk A.D. Frontiers in Nephrology: Immune Tolerance to Allografts in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2242–2251.
18. Goldstein D.R., Tesar B.M., Akira S., Lakkis F.G. Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111 (10). P. 1571–1578.
19. Jaume J.C., Parry S.L. et al. Suppressive Effect of Glutamic Acid Decarboxylase 65-Specific Autoimmune B Lymphocytes on Processing of T-Cell Determinants Located Within the Antibody Epitope I // *Journal of Immunology*. 2002. Vol. 169. P. 665–672.
20. Jiang H., Chess L. Regulation of Immune Responses by T-Cells // *NEJM*. 2006. Vol. 11 (354). P. 1166–1176.
21. Jiang S., Lechler R.I. Regulatory T Cells in the Control of Transplantation Tolerance and Autoimmunity // *American Journal of Transplantation*. 2003. Vol. 3 (15). P. 516–524.
22. Kawai T., Akira S. Toll-like Receptor and RIG-1-like Receptor Signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, V. 1143, Issue The Year in Immunology, P. 1–20.
23. Klein J., Sato A. The HLA system // *NEJM*. 2004. Vol. 343 (10). P. 702–709.
24. Knechtle S.J. Development of tolerogenic strategies in the clinic // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005. Vol. 360 (1461). P. 1739–1746.
25. LaRosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A. The Innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance // *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 7503–7509.
26. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // *Cell*. 1996. Vol. 86. P. 973.
27. Lipscomb M.F., Masten B.J. Dendritic Cells: Immune Regulators in Health and Disease *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. P. 97–130.
28. Lopez M., Clarkson M.R., Albin M., Sayegh M.H., Najafian N. A Novel Mechanism of Action for Anti-Thymocyte Globulin: Induction of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T-Cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2844–2853.
29. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature*. 1997. P. 388–394.
30. Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A. Viral Infection: A Potent Barrier to Transplantation Tolerance // *Clin. Dev. Immunol.* 2008. P. 742–810.
31. Mullally A., Ritz J. Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood*. 15 February 2007. Vol. 109. № 4. P. 1355–1362.
32. Najafian N., Albin M.J., Newell K.A. How Can We Measure Immunologic Tolerance in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2652–2663.
33. Pietropaolo M., Surhigh J.M., Nelson P.W., Eisenbarth G.S. Primer: Immunity and Autoimmunity *Diabetes*. November 2008. Vol. 57. № 11. P. 2872–2882.
34. Reichardt P., Dornbach B., Rong S., Beissert S. et al. Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse // *Blood*. 2007. Vol. 110 (5). P. 1519–1529.
35. Rothstein D.M. Immunosuppression and Regulation: Cast in New Light // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2644–2646.
36. Salama A.D., Najafian N., Clarkson M.R., Harmon W.E., Sayegh M.H. Regulatory CD25+ T Cells in Human Kidney Transplant Recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1643–1651.
37. Salama A.D., Womer K.L., Sayegh M.H. Clinical Transplantation Tolerance: Many Rivers to Cross // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 5419–5423.
38. Sayegh M.H., Carpenter C.B. Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises // *NEJM*. 2004. Vol. 26 (351). P. 2761–2766.
39. Selin L.K., Brehm M.A. Frontiers in Nephrology: Heterologous Immunity, T Cell Cross-Reactivity, and Alloreactivity // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2268–2277.
40. Seyfert-Margolis V., Turka L.A. Marking a path to transplant tolerance // *J. Clin. Invest.* 2008 August 1. Vol. 118 (8). P. 2684–2686.
41. Starzl T.E., Zinkernagel R.M. Antigen Localization and Migration in Immunity and Tolerance // *NEJM*. 1998. Vol. 26 (339). P. 1905–1913.
42. Starzl T.E. Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS*. 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
43. Steptoe R.J., Ritchie J.M., Wilson N.S., Villadangos J.A. et al. Cognate CD4+ Help Elicited by Resting Dendritic Cells Does Not Impair the Induction of Peripheral Tolerance in CD8+ T-Cells // *Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 2094–2103.
44. Suchin E.J., Langmuir P.B., Palmer E. et al. Quantifying the frequency of alloreactive T cells in vivo: New

- answers to an old question // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 973–981.
45. *Takeda K., Akira S.* Toll-like receptors in innate immunity // *International Immunology.* 2005. Vol. 17 (1). P. 1–14.
46. *Thomson A.W., Robbins P.D.* Tolerogenic dendritic cells for autoimmune disease and transplantation // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 90–96.
47. *Toyokawa H., Nakao A., Bailey R.J., Nalesnik M.A., Kaizu T. et al.* Liver Relative contribution of direct and indirect allorecognition in developing tolerance after liver transplantation // *Transpl.* 2008 Mar. Vol. 14 (3). P. 346–357.
48. *Yin L., Poirier G., Neth O. et al.* Few peptides dominate cytotoxic T-lymphocyte responses to single and multiple minor histocompatibility antigens // *Int. Immunol.* 1993. Vol. 5. P. 1003–1009.
49. *Zoller K.M.* Cessation of immunosuppressive therapy after successful transplantation: A national survey // *Kidney.* 1980. Vol. 18. P. 110–114.

## II. СИСТЕМА АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ И ЕЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ОРГАНОВ

*Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А.*

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

Результаты анализа современного состояния проблемы формирования трансплантационной толерантности показывают, что индукция толерантности связана с использованием регуляторных возможностей клеток костного мозга донора. Гемопоэтические стволовые клетки костного мозга могут быть использованы для создания центральной толерантности. Для создания активной периферической толерантности могут быть использованы малодифференцированные дендритные клетки мононуклеарной фракции костного мозга, которые при сокультивировании способны участвовать в получении Т-регуляторных клеток памяти реципиента и в предотвращении острого и хронического отторжения трансплантата.

*Ключевые слова: центральная толерантность, периферическая толерантность, костный мозг, Т-регуляторные клетки, трансплантационная толерантность.*

## II. THE SYSTEM OF AUTOTOLERANCE AND ITS FUNCTIONING IN ALLOGENIC ORGAN TRANSPLANTATION

*Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krasheninnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A.*

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

It was ascertained, that induction of transplantation tolerance are bound with the using of regulatory possibilities of donor's bone marrow cells. Hemopoietical bone marrow stem cells may be used to induct the central tolerance into organism of recipient. For inducing of the active peripheral tolerance may be used small-differentiated dendrite cells of bone marrow, which are able to take part in receiving of T-regulatory memory cells, which are preventing both acute and chronic allograft rejection.

*Key words: central tolerance, peripheral tolerance, bone marrow, T-regulatory cells, transplantation tolerance.*

Большинство регуляторных реакций в адаптивной системе иммунитета протекает в органах иммуногенеза, которые подразделяются на центральные и периферические. К центральным органам иммуногенеза, в которых идет образование Т- и В-клеток из малодифференцированных предшественников, относят костный мозг и тимус; к периферическим

относят органы, в которых идет окончательное созревание Т- и В-лимфоцитов: селезенку, лимфоузлы, миндалины, лимфоидные скопления в подслизистых оболочках и т. п. Выработка толерантности предполагает четко координированное взаимодействие центральных и периферических органов иммуногенеза, с помощью которых в организме создаются

*Статья поступила в редакцию 07.05.10 г.*

*Контакты: Артамонов Сергей Дмитриевич, к. м. н., ст. науч. сотр. лаборатории биотехнологии стволовых клеток.*

*Тел. 8-926-364-36-89*

условия для формирования соответственно центральной и периферической толерантности [5, 19].

## 1. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Необходимость центральной толерантности обусловлена тем, что из-за рекомбинации генов, отвечающих за синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитов и Т-клеточных рецепторов, малодифференцированные формы этих клеток постоянно воспроизводят всевозможные иммунные специфичности, которые необходимо постоянно подвергать селекции для формирования толерантности и сохранения иммунного гомеостаза. Принято считать, что эту функцию в организме выполняет преимущественно тимус, который через селекцию Т-клеток предотвращает также и несанкционированную активацию аутоиммунных В-лимфоцитов; однако предварительный отбор малодифференцированных В-лимфоцитов происходит и в костном мозге [1].

Для выработки ауто толерантности в тимусе существуют два механизма селекции Т-лимфоцитов, в основе которых лежит разная степень сродства (аффинности) их рецепторов к молекулам HLA I и II класса.

1. Положительная селекция предусматривает отбор тех лимфоцитов, которые имеют Т-клеточный рецептор, с достаточной степенью сродства к комплексу молекулы HLA и аутоантигенного пептида на клетках специализированного эпителия коркового слоя тимуса. Распознавание Т-лимфоцитом только молекулы HLA служит сигналом к началу дифференцировки тимоцитов и миграции созревших клеток в мозговой слой тимуса; те лимфоциты, Т-клеточный рецептор которых обладает крайне низкой степенью аффинности и не связывается с молекулой HLA в этом комплексе, погибают апоптозом.
2. Отрицательная селекция подвергает отбору те лимфоциты, Т-клеточный рецептор которых обладает высокой степенью аффинности к комплексу молекулы HLA и аутоантигенного пептида и способен распознать собственные аутоантигены. Такие лимфоциты поступают в мозговой слой, контактируют с дендритными клетками, проходят отрицательную селекцию и элиминируются из организма путем апоптоза [4, 5].

Следует, однако, иметь в виду, что, несмотря на двухэтапную жесткую селекцию Т-клеток на специфичность, часть Т-лимфоцитов при выходе из тимуса и поступлении в периферические иммунные органы (наивные Т-лимфоциты) остаются способными распознавать свои аутоантигены. Эти лимфоциты попадают под контроль системы, отвечающей за периферическую толерантность [31, 32].

## 2. ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Из вышеизложенного следует, что взаимодействие Т-рецептора лимфоцита с комплексом HLA плюс презентируемый антигенный пептид может приводить к двум совершенно различным результатам (в одном случае лимфоцит погибает, в другом продолжает дифференцироваться), которые определяются качеством взаимодействия и зависят от условий протекания реакции. В современной литературе такой эффект принято называть эффектом ниши [24], которую рассматривают и как конкретное место протекания реакции, и как сумму действия всех факторов микроокружения клетки. Для малодифференцированных гемопоэтических прогениторных клеток разного уровня ниши создают клетки, происходящие из стромальных прогениторных элементов, а развитие и дифференцировка их в нишах предполагает прямой контакт с клетками ниши. Для более зрелых лимфоидных форм соседями в нишах, контролирующими их развитие, могут быть в зависимости от конкретной ситуации любые другие клетки иммунной системы. Влияние происходит как путем прямого контакта между клетками, так и путем выработки окружающими клетками соответствующих ситуации цитокинов [22, 25], и все это происходит под соответствующим общим нейрогуморальным контролем [2]. Современные представления о нишах позволили дополнить представления о центральной толерантности и установить связь ее с периферической толерантностью. Открытие регуляторных Т-лимфоцитов, большая часть которых образуется в тимусе, показало, что до 10% Т-лимфоцитов с высокой аффинностью к аутоантигенам не подвергаются отрицательной селекции, а образуют пул клеток, который способен подавлять в периферических органах аутореактивные лимфоциты с аналогичным Т-рецептором. Это позволило определить тимус как мозаику ниш, в каждой из которых созревание Т-лимфоцитов происходит по своим правилам [22, 28]. Ниши для наивного Т-лимфоцита расположены в периферических иммунных органах. Если наивный лимфоцит, попадая в ткань, распознает комплекс HLA и антигенного пептида на паренхиматозных клетках, то он чаще всего погибает апоптозом [5]. Достигнув периферического иммунного органа, наивный лимфоцит для своего дальнейшего созревания должен встретить соответствующую антигенпрезентирующую клетку (АПК), представляющую ему антиген. Если этого не происходит в течение определенного срока (от нескольких часов до нескольких дней), то наивный лимфоцит погибает из-за окончания срока жизни [1], и на его место приходят новые, молодые лимфоциты. Если лимфоцит находит свою АПК и осуществляется первый этап – взаимодей-

ствие Т-клеточного рецептора (ТКР) и комплекса HLA+пептид, то лимфоцит становится подготовленным к пролиферации (активируется несколько тысяч генов и примерно столько же блокируется) [11]. Но дальше для образования эффективного иммунного контакта должен произойти второй этап – синтез костимулирующих молекул на лимфоците и АПК. Если этот процесс заблокировать, то лимфоцит гибнет апоптозом. Именно так действуют наиболее часто применяемые иммуносупрессоры: блокаторы кальцийнейрина, антибиотики – циклоспорин А и FK506 (такролимус) [18]. Если успешно прошел и второй этап взаимодействия, то наступает третий этап, на котором дальнейшую судьбу клеток (будет ли наивный лимфоцит пролиферировать и дифференцироваться, а если дифференцироваться, то в какой тип функциональных клеток) определяет состав цитокинового окружения, а также состояние активности антигенпрезентирующей (дендритной) клетки. Если лимфоцит начнет продуцировать интерлейкин 2 (IL-2), а АПК будет активирована провоспалительными цитокинами (гамма-интерфероном, фактором некроза опухоли альфа и интерлейкином 1) и начнет продуцировать IL-12, то наивный лимфоцит, несущий маркер CD4, будет дифференцироваться в Т-хелпер 1-го типа (Th1), активирующий Т-эффекторы, с маркером CD8 (на этом этапе процесс можно заблокировать другим популярным иммуносупрессором – антибиотиком рапамицином (сиролимус) [49]. Если окружение (АПК) начнет продуцировать IL-4 и IL-10, то наивные лимфоциты будут дифференцироваться в Th2, ответственные за развитие гуморального ответа. Все эти три этапа, создающие необходимые условия для созревания Т-лимфоцита в периферических органах иммуногенеза, в литературе называют пассивной периферической толерантностью. Однако в спокойной обстановке, при низком уровне провоспалительных цитокинов, неактивированных АПК, а также высоких концентрациях IL-10 и трансформирующего ростового фактора бета (TGF-β) лимфоцит дифференцируется в регуляторные Т-клетки-супрессоры (Трег), несущие маркеры CD4CD25FoxP3, которые создают активную клеточную периферическую толерантность по данному аутоантигену [12, 28].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что на настоящий момент при пересадке органов клинические протоколы по индукции толерантности цитостатиками, блокаторами костимуляции, иммунодепрессантами и стероидами используют фактически единственный механизм пассивной периферической толерантности, который неспецифически блокирует развитие любых наивных Т-лимфоцитов.

### 3. СТРАТЕГИИ ИНДУКЦИИ АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПЕРЕСАДКЕ АЛЛОГЕННЫХ ОРГАНОВ

Исторически сложилось две стратегии индукции толерантности при трансплантации органов – путем использования либо только центральной толерантности, либо только активной периферической толерантности. Индукция центральной толерантности предполагает постоянное присутствие АПК-донора в тимусе реципиента, которое воссоздается заселением костного мозга реципиента стволовыми гемопоэтическими клетками донора при пересадке органа совместно с пересадкой костного мозга или выделенных из него гемопоэтических стволовых клеток. Пересадка донорских гемопоэтических клеток предполагает, наличие свободных ниш в костном мозге реципиента, иначе они не приживутся и через некоторое время погибнут [10, 14, 24, 29]. Ниши принято освобождать методами миелоаблативной терапии путем облучения и тяжелой химиотерапии. Такая стратегия в клинике реализована при пересадке аллогенного костного мозга больным с онкологическими заболеваниями крови. Развивающийся в результате лечения полный химеризм (клетки крови несут 100% генотипа донора) позволяет обходиться без иммуносупрессии, однако примерно у 10% больных развивается реакция «трансплантат против хозяина» [3, 46]. Между тем этот способ оказался не применим при трансплантации солидных органов из-за высокой смертности реципиентов при использовании сублетального облучения и химиотерапии. Снижение тяжести миелоаблативной терапии путем снижения доз сублетальных воздействий в некоторых случаях, при пересадке стволовых гемопоэтических клеток, приводит к развитию состояния неполного (смешанного) химеризма [44]. На мышах, в частности, было показано [6], что смешанный химеризм сохраняет трансплантационную толерантность при уровне более 5–10%. В клинике описаны случаи развития смешанного химеризма при пересадке почек, подобранных по HLA-антигенам, с максимальным – 7-летним – сроком выживания без иммуносупрессии [17, 36, 43]. Описано, что при не подобранной по HLA пересадке почки смешанный химеризм также возникает, однако он неустойчив [21]. И хотя у больных химеризм исчезал, эти больные больше не нуждались в иммуносупрессии. На 2008 год таких больных было 4 с максимальным сроком жизни без иммуносупрессии 5 лет. Примечательно, что у всех этих реципиентов был очень высокий уровень Трег в почечных биоптатах [33]. Это заставляет предполагать, что длительные сроки выживания больных могла создавать также активная периферическая толерантность к антигенам донора. Очень многое в развитии толерантности после пересадки зависит

от интенсивности иммуносупрессии до пересадки. В настоящее время показано, что ингибиторы кальцийнейрина – циклоспорин и такролимус – снижают вероятность развития спонтанной толерантности, в отличие от ингибитора продукции IL-2 – рапамицина [37, 49]. Это позволило одному из ведущих трансплантологов в мире, руководителю Питсбургского центра Tomas Starzl, совместно с Ralf Zinkernagel сформулировать и предложить новую стратегию выработки толерантности. Новизна и привлекательность ее для трансплантологов заключается в том, что авторы связывают спонтанное возникновение трансплантационной толерантности при аллогенной пересадке органа с сопутствующим микрохимеризмом [39]. Микрохимеризм предполагает количество лимфоидных клеток, несущих генотип донора, на уровне менее 1% [40], что соизмеримо с погрешностью метода определения его с помощью моноклональных антител и требует применения специальных методов, в частности ПЦР. На значительном количестве пациентов с пересаженным органом было установлено почти 100% наличие у них микрохимеризма. Микрохимеризм возникает естественным образом при пересадке целого органа путем взаимного проникновения лейкоцитов за счет рециркуляции, что приводит в условиях иммуносупрессии к взаимной элиминации наиболее агрессивных клонов, которые активируются по прямому метаболическому пути; судьба остальных лимфоидных клеток определяется сроком их жизни. В работе [40] полагают, что часть АПК может длительно сохраняться в иммуноприлегирированных нишах, в частности в печени, и это объясняет высокую толерогенность при ее пересадке. Теория Starzl and Zinkernagel [39] воспринимается неоднозначно, так как многие считают микрохимеризм малозначимым явлением [44], однако выдвинутая теория микрохимеризма привлекла внимание к естественным механизмам возникновения аллогенной толерантности. В обзоре, вышедшем в 2004 году, Starzl пишет, что из 46 больных, которым в 1963 году была пересажена почка, когда были неизвестны еще многие варианты молекул HLA, из иммуносупрессии был только азотиоприн, а стероиды были препаратом резерва на случай острого отторжения, длительно выжило без постоянной иммуносупрессии 9 больных и все они живы до сих пор [40] (т. е. на момент написания статьи более 40 лет). На иммуносупрессии, основа которой циклоспорин и/или такролимус, в настоящее время до 10 лет доживает лишь 50% больных [35]. На основании выдвинутой теории Starzl разработал протокол постепенного снижения иммуносупрессии, с возможностью ее полной отмены. В этой работе автор сообщает о 600 больных с пересадками почек, печени, кишечника и легких, у которых постепенно после пере-

садки, выполненной по возможности без стероидов, снижали дозу такролимуса и увеличивали интервал между его введениями. У 75% больных протокол себя оправдал, а в нескольких случаях пересадки печени от иммуносупрессии отказались вообще. Starzl пишет, что «качество жизни этих пациентов было лучше, чем мы когда-либо были в состоянии систематически достигнуть прежде» [40]. Роль стволовых клеток, привнесенных с пересаженной печенью, в индукции центральной толерантности можно проиллюстрировать клиническим случаем [8]. Девочке 9 лет в конечной стадии острой печеночной недостаточности, после вирусного гепатита, была пересажена полностью не совпадающая по HLA печень 12-летнего подростка. Для коррективы развившихся через некоторое время осложнений была произведена полостная операция, потребовавшая повторного определения группы крови, которая не совпала с ранее бывшей у нее, но оказалась идентичной группе крови донора. При исследовании был обнаружен смешанный химеризм, причем клетки донора во всех клеточных линиях составляли более 90%. В дальнейшем ситуация осложнилась гемолизом, по-видимому, вызванным частичным срывом толерантности по В-клеткам. Ситуация потребовала отмены иммуносупрессии, что привело к образованию устойчивой полной химеры. Девочка на момент написания статьи живет уже 5 лет без иммуносупрессии. Все показатели печени и иммунной системы восстановились до нормы. Об эпизодах реакции «трансплантат против хозяина» в статье не упоминается. Достигнута устойчивая активная толерантность у реципиента, не совпадающего по HLA трансплантата. Следует иметь в виду, что общая масса лейкоцитов в организме сравнима с массой печени, 1–1,5 кг (порядка  $10^{12}$  клеток) [1], и эта масса была воспроизведена из ничтожного количества гемопоэтических стволовых клеток, привнесенных с печенью, как только спонтанно создались благоприятные для этого условия.

Замену инвалидизирующих протоколов иммуносупрессии и отказ от миелоаблативной терапии для выработки трансплантационной толерантности к аллогенным органам может обеспечить также использование клеточных технологий. Об этом свидетельствует, в частности, цитированная выше работа [21], в которой немиелоаблативными методами авторы стремились получить смешанный химеризм, а получили стабильно воспроизводимую активную периферическую толерантность [33], которая без заметного участия центральной толерантности (роль микрохимеризма не очевидна, но и не может быть исключена [26, 27]), оказалась способной длительно поддерживать трансплантационную толерантность. Для подтверждения значимости со-

здания активной периферической толерантности как наиболее перспективной стратегии для обеспечения длительного выживания реципиентов без иммуносупрессии приведем еще целый ряд дополнительных фактов. Они связаны с использованием в трансплантологии особого пула Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4CD25FoxP3, которые получили название Трег-клетки с супрессорными свойствами [50]. Было показано, что истощение популяции Т-лимфоцитов по одной из субпопуляций, несущей маркер  $\alpha$ -цепи рецептора интерлейкина 2 (CD25) и составляющей примерно 10% от всей популяции Т-лимфоцитов, вызывает развитие аутоиммунных заболеваний [13, 31]. Введение этих клеток в составе общей популяции лимфоцитов предотвращало их развитие [32]. Дальнейший анализ регуляторной функции CD4CD25-клеток в модельных системах показал, что такие лимфоциты, однажды активированные дендритными клетками, уже не нуждаются в антигене и подавляют эффекторные реакции *in vitro* и *in vivo*, т. е. являются «профессиональными супрессорами» [30]. Ранее считалось, что маркер CD25 появляется у этих клеток в процессе созревания в тимусе и именно это определяет их профессиональные супрессорные свойства. Однако в настоящее время показана возможность образования этих клеток и вне тимуса, а также возможность размножения их *in vitro* [38]. Порядка 5–10% человеческих Т-лимфоцитов имеют маркер CD25, но не все они являются профессиональными супрессорами, так как маркер CD25 может экспрессироваться и на других активных клетках. К 2003 году был установлен новый маркер, непосредственно связанный с супрессорной функцией CD4CD25-клеток, а именно FoxP3 (forkhead box p3) [32]. Клетки с маркерами CD4CD25FoxP3, получившие наименование Трег действуют на многих уровнях иммунного ответа, но важно, что они ингибируют аутореактивные клетки, избежавшие центральной толерантности. Трег-клетки делятся на две группы: естественные клетки, получившие свои супрессорные функции в тимусе, и индуцированные, получившие свои функции на периферии [50]. У этих клеток одинаковые свойства и различаются они только по происхождению. Количество индуцированных Трег-клеток увеличивается с возрастом, по мере угасания функции тимуса, и образуются они при специфической стимуляции по мере надобности. В норме, однако, общее количество супрессорных клеток Трег с возрастом не изменяется [16]. Активация гена FoxP3 является существенным для функции Трег – его активация приводит к блоку синтеза провоспалительных цитокинов, в частности интерферона гамма. При его дефекте у мышей развиваются фатальные аутоиммунные и воспалительные заболевания [38]. Возможность получать Трег *in vitro* может привести

к развитию совершенно новых стратегий в терапии аутоиммунных заболеваний, а это значит – к созданию реальных клинических протоколов получения активной периферической толерантности. Многочисленные исследования показали способность Трег к продлению выживания аллотрансплантата, что было связано с предотвращением пролиферации эффекторных клеток [20, 45], как путем прямого взаимодействия и элиминации антигенспецифичных клонов, так и путем создания условий для регуляции профиля цитокинов, при котором супрессировались и антиген-неспецифичные клоны (так называемая «инфекционная толерантность»).

Показано, что аллогенные Трег способны пролиферировать сами при встрече со специфическим антигеном *in vivo* (количество делений было связано с количеством презентированного антигена), а также ингибировать пролиферацию существующих антигенспецифичных клеток памяти [23]. В работе [7] аллогенные Трег вводили дефектным по Трег мышам, не совпадающим по генам главного комплекса гистосовместимости. Клетки пожизненно прививались, компенсировали дефекты иммунитета реципиентной мыши, и что самое интересное, приживались кожные трансплантаты, имеющие те же гены главного комплекса гистосовместимости, что и донорские аллогенные Трег-клетки. На модели аутоиммунного диабета было показано, что 5000 Трег-клеток, специфичных по одному из продиабетогенных аутоантигенов, более эффективно предотвращали диабет, чем 100 000 поликлональных Трег-клеток [42]; эффект был выше при использовании Трег-клеток, специфичных и по другим продиабетическим аутоантигенам. Обзор свойств регуляторных клеток был бы неполным без рассмотрения вопроса о связи их действия с длительным присутствием лимфоидных клеток донора в организме реципиента. К сожалению, работ, дающих твердую уверенность в наличии такой связи, мы не нашли. Наиболее близко к этому вопросу подошли в работе [15]. В ней разобраны вопросы, связанные с микрохимеризмом, возникающим при пересадке печени, и циркуляцией Трег. Авторы исследовали наличие Трег в перфузате печени и последующую циркуляцию этих клеток после пересадки у 22 больных. Известно, что микрохимеризм и связанная с ним толерантность при пересадке печени более часты, чем при пересадке других органов. Более высокие уровни химеризма сочетаются с меньшим количеством острых кризов отторжения и лучшим начальным приживлением органа. Эти авторы показали, что по крайней мере в течение 6 месяцев происходит циркуляция значительного количества Трег донора (до 5% от общего содержания их в организме) и эти клетки способны подавлять прямой метаболический путь реакции отторжения. Други-

ми словами, Трег-клетки способны влиять на АПК донора, модулируя степень их активности, и тем самым вызывать трансформацию Т-клеток реципиента с наивным фенотипом в сторону образования индуцированных Трег-клеток, уже специфичных по донорским антигенам. К сожалению, в этой работе приведенные сведения никак не связаны с клинической картиной, в ней не приведено сведений о развитии толерантности либо посттрансплантационной супрессии у реципиентов, остается неясным, был ли какой-то клинический эффект.

Когда Трег-клетки активированы антигеном, они продуцируют цитокины TGF- $\beta$  и IL-10 с супрессивными свойствами, и очевидно, этим можно объяснить тот факт, что Трег-клетки угнетают пролиферацию и продукцию цитокинов обычными CD4<sup>+</sup> Т-клетками (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-клетками), а также CD8<sup>+</sup> Т-клетками [41]. Большинство Трег запрограммированы в тимусе и составляют пул естественных или натуральных Трег (нТрег) [50]. Оказалось, что общий пул Трег может быть увеличен за счет индуцированного или адаптивного пула Трег (иТрег), который образуется *de novo* из пула наивных CD4<sup>+</sup> предшественников в периферической лимфоидной ткани при взаимодействии Т-клеточного рецептора этих клеток с экзогенным антигеном в присутствии TGF- $\beta$  и IL-2 [48], превращающих фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> – наивных Т-клеток в фенотип натуральных супрессоров – CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Трег за счет экспрессии в них транскрипционного фактора гена Foxp3. Полагают, что пул Трег-клеток и надежность выработки иммунной толерантности в организме могут быть повышены за счет активации (независимой экспрессии) гена Foxp3 не только наивных, но и антигенспецифических CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти путем использования стратегии избирательной (антигенспецифической) Трег иммунной модуляции, которая позволит избавиться от проблем, связанных с медикаментозной иммуносупрессивной терапией для создания иммунной толерантности в организме [9, 30].

Все увеличивающийся поток работ по изучению свойств и применению регуляторных клеток свидетельствует как о перспективности данного направления, так и о нерешенности проблем создания реальных клинических протоколов применения Трег-клеток для создания надежной и стабильной толерантности. Однако, как сказал один из ведущих участников разработки клинических стратегий получения трансплантационной толерантности Alan Salama, «есть много рек, которые нужно форсировать, чтобы достигнуть намеченной цели (клинической трансплантационной толерантности), и мы должны постоянно строить новые мосты, которые в конечном счете позволят нам сделать это» [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для создания трансплантационной толерантности в организме реципиента необходимо решить две основные задачи: научиться оценивать состояние иммунной толерантности к аллоантигенам на всех этапах пересадки органа и научиться использовать возможности стволовых гемопоэтических клеток костного мозга донора – как основного источника толерирующих клеток для выработки толерантности. Показано, что для создания центральной толерантности целесообразно использовать стволовые гемопоэтические клетки; для создания активной периферической толерантности – малодифференцированные предшественники дендритных клеток из костного мозга донора, которые пригодны для получения регуляторных Т-лимфоцитов памяти реципиента и создания толерантности по аллоантигенам, в вариантах их подготовки как *in vitro* так и *in vivo*. Разработка вариантов «клеточной толерирующей вакцинации» со всеми ее нерешенными проблемами должна стать предметом отдельного обзора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.: Солис, 2001.
2. Зайчик А.И., Чурилов Л.П. Патолофизиология. Т. 1: Общая патолофизиология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
3. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Порешина Л.П. Клеточный химеризм и химеризм клетки при трансплантации костного мозга. М.: Хризостом, 2003. 112 с.
4. Рабсон А., Ройт А., Делз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006.
5. Ройт А., Бростофф Д., Меил Д. Иммунология. М.: Мир, 2000.
6. Adams A.B., Durham M.M., Kean L., Shirasugi N. et al. Costimulation Blockade, Busulfan, and Bone Marrow Promote Titratable Macrochimerism, Induce Transplantation Tolerance, and Correct Genetic Hemoglobinopathies with Minimal Myelosuppression // Journal of Immunology. 2001. Vol. 167. P. 1103–1111.
7. Adegbe D., Bayer A.L., Levy R.B. and Malek Cutting Edge. Allogeneic CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T Regulatory Cells Suppress Autoimmunity while Establishing Transplantation Tolerance // Journal of Immunology. 2006. Vol. 176. P. 7149–7153.
8. Alexander S.J., Smith N., Hu M. et al. Chimerism and tolerance in a recipient of a deceased – donor liver transplant // NEJM. 2008. Vol. 358 (4). P. 369–374.
9. Allan S.E., Alstad A.N., Merindol N. et al. Generation of potent and stable human CD4 – T regulatory cells by activation – independent expression of Foxp3 // Mol. Ther. 2008. Vol. 16. P. 194–202.
10. Bhattacharya D., Rossi D.J., Bryder D., Weissman I.L. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without

- host conditioning // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 203 (1). P. 73–85.
11. *Botstein D., Crabtree G.R., Brown P.O.* Genomic expression programs and the integration of the CD28 co-stimulatory signal in T cell activation // *PNAS.* 2002. Vol. 99 (18). P. 11796–11801.
  12. *Burchill M.A., Yang J., Vang K.B. et al.* Linked T-cell receptor and cytokine signaling govern the development of the regulatory T-cell repertoire // *Immunity.* 2008. Vol. 28. P. 112–121.
  13. *Cady A.A., Reddy S.T., Chatila T. et al.* CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome and defective IL-10 expression // *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. P. 482–487.
  14. *Czechowicz A., Kraft D., Weissman I.L., Bhattacharya D.* Efficient Transplantation via Antibody-Based Clearance of Hematopoietic Stem Cell Niches // *Science.* 2007. Vol. 318 (5854). P. 1296–1299.
  15. *Demirkiran A., Bosma B.M., Kok A. et al.* Allosuppressive Donor CD4+CD25+ Regulatory T-Cells Detach from the Graft and Circulate in Recipients after Liver Transplantation // *Journal of Immunology.* 2007. Vol. 178. P. 6066–6072.
  16. *Fontenot J.D., Dooley J.L., Farr A.G., Rudensky A.Y.* Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny // *J. Exp. Med.* 2005. Vol. 202. P. 901–906.
  17. *Fudaba Y., Spitzer T.R., Shaffer J. et al.* Myeloma Responses and Tolerance Following Combined Kidney and Nonmyeloablative Marrow Transplantation: in vivo and in vitro Analyses // *American Journal of Transplantation.* 2006. Vol. 9 (6). P. 2121–2133.
  18. *Haddad E.M., McAlister V.C., Renouf E. et al.* Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients // *The Cochrane Library.* 2008. Issue 4.
  19. *Jiang H., Chess L.* Regulation of Immune Responses by T Cells // *NEJM.* 2006. Vol. 11 (354). P. 1166–1176.
  20. *Joffre 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.
  21. *Kawai T., Cosimi B., Spitzer T.R. et al.* HLA-Mismatched Renal Transplantation without Maintenance Immunosuppression // *NEJM.* 2008. Vol. 4 (358). P. 353–361.
  22. *Kyewski B., Klein L.* A central thymic role for central tolerance // *Annu. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 24. P. 571–606.
  23. *Lee M.K., Moore D.J., Jarrett B.P. et al.* Promotion of Allograft Survival by CD4+CD25+ Regulatory T-Cells: Evidence for In Vivo Inhibition of Effector Cell Proliferation // *Journal of Immunology.* 2004. Vol. 172. P. 6539–6544.
  24. *Martinez-Agosto J.A., Mikkola H.K.A., Hartenstein V., Banerjee U.* The hematopoietic stem cell and its niche: a comparative view *Genes & Dev.* 2007. Vol. 21. P. 3044–3060.
  25. *Mathis D., Benoist C.* Back to central tolerance // *Immunity.* 2004. Vol. 20. P. 509–516.
  26. *Noris M., Casiraghi F., Todeschini M. et al.* Regulatory T-cells and T-cell depletion: role of immunosuppressive drugs // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 1007–1018.
  27. *Noris M., Cugini D., Casiraghi F. et al.* Thymic Microchimerism Correlates with the Outcome of Tolerance-Inducing Protocols for Solid Organ Transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 2815–2826.
  28. *Pennington D.J., Silva-Santos B., Silberzahn T. et al.* Early events in the thymus affect the balance of effector and regulatory T-cells // *Nature.* 2006. Vol. 444. P. 1073–1077.
  29. *Pham S.M., Rao A.S., Zeevi A., Kormos R.L. et al.* A clinical trial combining donor bone marrow infusion and heart transplantation: intermediate-term results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 119. P. 673–681.
  30. *Roncarolo M.G., Battaglia M.* Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 585–598.
  31. *Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J. Immunol.* 1995. Vol. 160. P. 1151–1164.
  32. *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.
  33. *Salama A.D., Najafian N., Clarkson M.R., Harmon W.E., Sayegh M.H.* Regulatory CD25+ T Cells in Human Kidney Transplant Recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1643–1651.
  34. *Salama A.D., Womer K.L., Sayegh M.H.* Clinical Transplantation Tolerance: Many Rivers to Cross // *Journal of Immunology.* 2007. Vol. 178. P. 5419–5423.
  35. *Sayegh M.H., Carpenter C.B.* Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises // *NEJM.* 2004. Vol. 26 (351). P. 2761–2766.
  36. *Scandling J.D., Busque S., Dejbakhsh-Jones S. et al.* Tolerance and Chimerism after Renal and Hematopoietic-Cell Transplantation // *NEJM.* 2008. Vol. 4 (358). P. 362–368.
  37. *Segundo D., Ruiz J.C., Izquierdo M. et al.* Calcineurin inhibitors, but not rapamycin, reduce percentages of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T-cells in renal transplant recipients // *Transplantation.* 2006. Vol. 82. P. 550–557.
  38. *Shevach E.M.* Certified professionals: CD4+CD25+ suppressor T cells // *J. Exp. Med.* 2001. Vol. 193. P. 41–46.
  39. *Starzl T.E., Zinkernagel R.M.* Antigen Localization and Migration in Immunity and Tolerance // *NEJM.* 1998. Vol. 26 (339). P. 1905–1913.
  40. *Starzl T.E.* Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS.* 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
  41. *Stassen M., Jonuleit H., Muller C. et al.* Differential regulatory capacity of CD25+ T regulatory cells and preactivated CD25+ T regulatory cells on development, functional activation and proliferation of Th2 cells // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 267–274.
  42. *Tarbell K.V., Yamazaki S., Olson K., Toy P., Steinman R.M.* CD25+ CD4+ T-Cells, Expanded with Dendritic Cells Presenting a Single Autoantigenic Peptide,

- Suppress Autoimmune Diabetes // JEM. Vol. 199. № 11. P. 1467–1477.
43. *Trivedia H.L., Vanikarb A.V., Modid P.R. et al.* Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, Mixed Chimerism, and Tolerance in Living Related Donor Renal Allograft Recipients // Transplantation Proceedings. 2005. Vol. 37 (2). P. 737–742.
44. *Wekerle T., Sykes M.* Mixed chimerism as an approach for the induction of transplantation tolerance // Transplantation. 1999. Vol. 68 (4). P. 459–467.
45. *Wood K.J., Sakaguchi S.* Regulatory T-cells in transplantation tolerance // Nat. Rev. Immunol. 2003. Vol. 3. P. 199–210.
46. *Zenz T., Ritgen M., Dreger P. et al.* Autologous graft-versus-host disease – like syndrome after an alemtuzumab-containing conditioning regimen and autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia // Blood. 2006. Vol. 108 (6). P. 2127–2130.
47. *Zhang J., Li L.* Stem Cell Niche: Microenvironment and Beyond // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283 (15). P. 9499–9503.
48. *Zheng S.G., Wang J., Wang P. et al.* IL-2 is essential for TGF- $\beta$  to convert naïve CD4+CD25-cells to CD25+Foxp3 regulatory T-cells and for expansion of these cells // J. Immunol. 2007. Vol. 178. P. 2018–2027.
49. *Zheng Y., Collins S.L., Lutz M.A. et al.* A Role for Mammalian Target of Rapamycin in Regulating T-Cell Activation versus Anergy // The Journal of Immunology. 2007. Vol. 178. P. 2163–2170.
50. *Zheng Y., Rudensky A.Y.* Foxp3 in control of the regulatory T-cell lineage // Nat. Immunol. 2007. Vol. 8. P. 457–462.

# Сандиммун® Неорал®

## Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии<sup>1-5</sup>
- ▶ Более 20 лет успешного применения в трансплантологии

- Первое крупное многоцентровое рандомизированное исследование сравнения эффективности Сандиммуна Неорала с применением С2 мониторинга и других ингибиторов кальциневрина у реципиентов почки (DIRECT) показало равную эффективность по показателям подтвержденного биопсией острого отторжения, потери трансплантата или смерти. Частота развития тяжелого острого отторжения (степень IIB, III) была ниже в группе Сандиммуна Неорала<sup>1</sup>.
- Анализ данных регистров (SRTR, UNOS, OPTN) показал сравнимую выживаемость трансплантата в течение 5 лет наблюдения в группах Сандиммуна Неорала и других ингибиторов кальциневрина<sup>2,5</sup>.
- Частота развития посттрансплантационного сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, а также потребность в антидиабетической терапии существенно ниже в группе Сандиммуна Неорала по сравнению с другими ингибиторами кальциневрина<sup>1,3,4</sup>.



1. Vincenti F, et al. American journal of Transplantation, 2007; 7: 1-9; 2. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980-2984; 3. Levy G, Villamil F, Samuel D. Transplantation 2004; 77: 1632-1638; 4. Levy G, Grazi GL, Sanjuan F et al. Liver Transplantation 2006; 12 (10): 1464-1472; 5. Bunnapradist S, Peng A, Fukami S, Takemoto S. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.

 **Неорал®**  
ЦИКЛОСПОРИН  
Постоянная эволюция, доказанные преимущества

## САНДИММУН НЕОРАЛ® (SANDIMMUN® NEORAL®) САНДИММУН® (SANDIMMUN®)

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Циклоспорин. Сандиммун Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизтилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечения болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показания и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизтилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния может приводить к развитию полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом) или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленной JC вирусом. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий; при одновременном назначении с лекрадипином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней

необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; такролимус, нифидипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, эверолимус, сиролимус, репаглинид, производные фиброевой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон; холиевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфипиразон, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомагнемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, ажитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

### САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

### САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия



Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новartis Фарма»  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>





## СЕРТИКАН® ВРЕМЯ РЕШИТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ

### СЕРТИКАН ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХТН\*<sup>1</sup>

#### ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

- СЕРТИКАН в сочетании с низкими дозами Сандиммун Неорала обеспечивает эффективную защиту почечного трансплантата от острого отторжения<sup>3-4</sup>

#### НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

- СЕРТИКАН позволяет на 57 % снизить экспозицию CNI\*<sup>3</sup>
- СЕРТИКАН в сочетании с низкими дозами Сандиммун Неорала поддерживает хорошую функциональную способность почек<sup>3-4</sup>

#### АНГИОПАТИЯ

- СЕРТИКАН обладает антипролиферативным эффектом и тормозит ремоделирование сосудов<sup>2</sup>

#### ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

- СЕРТИКАН достоверно снижает частоту ЦМВ инфекции<sup>3-4</sup>

ХТН\* — хроническая трансплантационная нефропатия

CNI\* — Сандиммун® Неорал®

1. Nashan B. The Role of Certican (Everolimus, Rad) in the Many Pathways of Chronic Rejection. *Transplant Proc.* 2001; 33: 3215-3220.

2. Eisen H.J., et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2003; 349: 847-858.

3. Pascual J. Concentration-Controlled Everolimus (Certican): Combination with Reduced Dose Calcineurin Inhibitors. *Transplantation.* 2005; 79 (Suppl 3): S76-9.

4. Vitko S., et al. Everolimus (Certican) 12-Month Safety and Efficacy Versus Mycophenolate Mofetil in de Novo Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2004; 78:1532-40.



Время решительных действий

 **СЕРТИКАН®**  
эверолимус  
Совершенствует Иммуносупрессию

 **NOVARTIS**  
INFECTIOUS DISEASES,  
TRANSPLANTATION  
& IMMUNOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании «Новartis Фарма Сервисез Инк.»: 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел. (495) 967-12-70; факс (495) 967-12-68, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

# БОЛЬШЕ, ЧЕМ ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ

Реклама

## майфортик

микофеноловая кислота

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

**Предотвращает. Сохраняет. Защищает.**

- ▶ продолжительные исследования подтверждают высокую эффективность **майфортика**, сохраняющуюся как в ближайшем, так и в отдаленном периоде после трансплантации почки<sup>1, 2</sup>
- ▶ **майфортик** обеспечивает эффективную иммуносупрессию при переводе с терапии ММФ<sup>3</sup>
- ▶ наблюдается устойчивая тенденция к меньшей потребности в изменениях дозы при терапии **майфортиком** по сравнению с ММФ<sup>1, 5</sup>
- ▶ **майфортик** снижает выраженность гастроинтестинальных симптомов и улучшает качество жизни пациентов<sup>4</sup>

#### МАЙФОРТИК (MYFORTIC®)

**Краткое описание ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Микофеноловая кислота в виде натриевой соли. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг и 360 мг. **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика острого отторжения трансплантата у больных с аллогенным трансплантатом почки, получающих базовую иммуносупрессивную терапию ciclosporinom и в форме микрозольеми и глюкокортикоидными. **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Рекомендуемая доза — по 720 мг 2 раза в сутки (суточная доза 1440 мг). Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с тяжелыми хроническими нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин × 1,73 м<sup>2</sup>). Опыт применения у детей ограничен. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к микофенолату натрия, микофеноловой кислоте, микофенолату мофетилу, а также к любому другому компоненту препарата. **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Повышенный риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Чрезмерная иммуносупрессия, приводящая к повышенной восприимчивости к инфекциям. Соблюдать осторожность при применении у больных с серьезными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в фазе обострения. Не рекомендуется беременным с наследственной недостаточностью гипоксантигуанин фосфорибозилтрансферазы (ГПФТ). Пациентов следует проинформировать о необходимости сообщать о любых признаках угнетения функции костного мозга. Необходим систематический контроль состава периферической крови и, особенно, числа нейтрофилов. При применении препарата во время беременности отмечается повышенный риск развития врожденных аномалий у детей. Следует применять эффективные методы контрацепции. Пациентам детородного возраста Майфортик следует назначать только после достоверного исключения беременности. Не следует применять при беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Следует воздержаться от применения живых аттенуированных вакцин. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Не следует одновременно применять живые вакцины. Необходимо осторожность при совместном применении с колестрамином, препаратами, влияющими на кишечнорастворимый кровоток, ацикловиром, ганцикловиром, антацидами, содержащими магния

и алюминия гидроксид, и оральными контрацептивами. Не следует одновременно применять азатиоприн, поскольку данных о его взаимодействии с микофеноловой кислотой нет. При замене ciclosporin на такролимусом и наоборот возможно изменение системной концентрации микофеноловой кислоты. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** При применении Майфортика в составе комбинированной терапии с ciclosporinom и глюкокортикоидными отмечались следующие нежелательные явления: очень часто — вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, диарея, лейкопения, часто — инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, анемия, тромбоцитопения, головная боль, кашель, вздутие живота, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, гастрит, послабление стула, тошнота, рвота, утомляемость, пирексия, отклонение от нормы лабораторных показателей функции печени, увеличение концентрации креатинина в крови, иногда: раневые инфекции, сепсис, остеомиелит, лимфоцелла, лимфопения, нейтропения, лимфаденопатия, тремор, бессонница, застойные явления в легких, свистящее дыхание, напряженность брюшной стенки, панкреатит, отрыжка, неприятный запах изо рта, непроходимость кишечника (илеус), знобчатит, пептическая язва, субилеус, изменение цвета языка, желудочно-кишечное кровотечение, сухость во рту, изъязвление губ, закупорка выводного протока околоушной слюнной железы, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперплазия десен, перитонит, гриппоподобные заболевания, отеки нижних конечностей, боль, тремор, жажда, слабость, анорексия, гиперлипидемия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиподонатемия, алопеция, ушная тахикардия, отек легких, желудочно-кишечные спазмы, конъюнктивит, затуманивание зрения, артрит, боль в спине, мышечные судороги, папиллома кожи, базально-клеточная карцинома, саркома Капоши, лимфопролиферативные нарушения, чешуйчатоклеточная карцинома, нарушения сна, бредовое восприятие, гематурия, некроз почечных канальцев, стриктура уретры, импотенция. Следующие нежелательные явления характерны для класса соединений микофеноловой кислоты: колит, знобчатит, гастрит, панкреатит, перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, илеус, тяжелые инфекции, нейтропения, панцитопения. При применении микофенолата мофетилу (производное микофеноловой кислоты — активного вещества Майфортика) сообщалось о развитии прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии,

в отдельных случаях с летальным исходом. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 180 мг и 360 мг по 50, 100, 120 и 250 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

#### Литература.

1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al, on behalf of the ERL B301 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant. 2004 Feb; 4(2): 231–236.
2. Salvadori M, Holzer H, Civiati G et al, on behalf of the ERL B301 Study Group. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic®) is safe in kidney transplant patients. Clin Nephrol. 2006 Aug; 66(2): 112–119.
3. Budde K, Curtis J, Knoll G et al, on behalf of the ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Am J Transplant. 2004; 4: 237–243.
4. Chan L, Mulgoonkar S, Walker R, Arms W, Ambuhl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. Transplantation. 2006; 81: 1290–1297.
5. Jon A Kobashigawa et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic®) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant patients: Results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel group, multicenter study. J of Heart and Lung Transplantation. 2006 Aug; 25 (8): 935–941.

Представительство Новартис Фарма Сервисес Инк.  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.  
<http://www.novartis.ru>

**NOVARTIS**  
INFECTIOUS DISEASES  
TRANSPLANTATION  
& IMMUNOLOGY



# ТЯЖЁЛАЯ ИНФЕКЦИЯ

# НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ВВ/Внутрь  
**ЗИВОКС®**  
(линезолид)



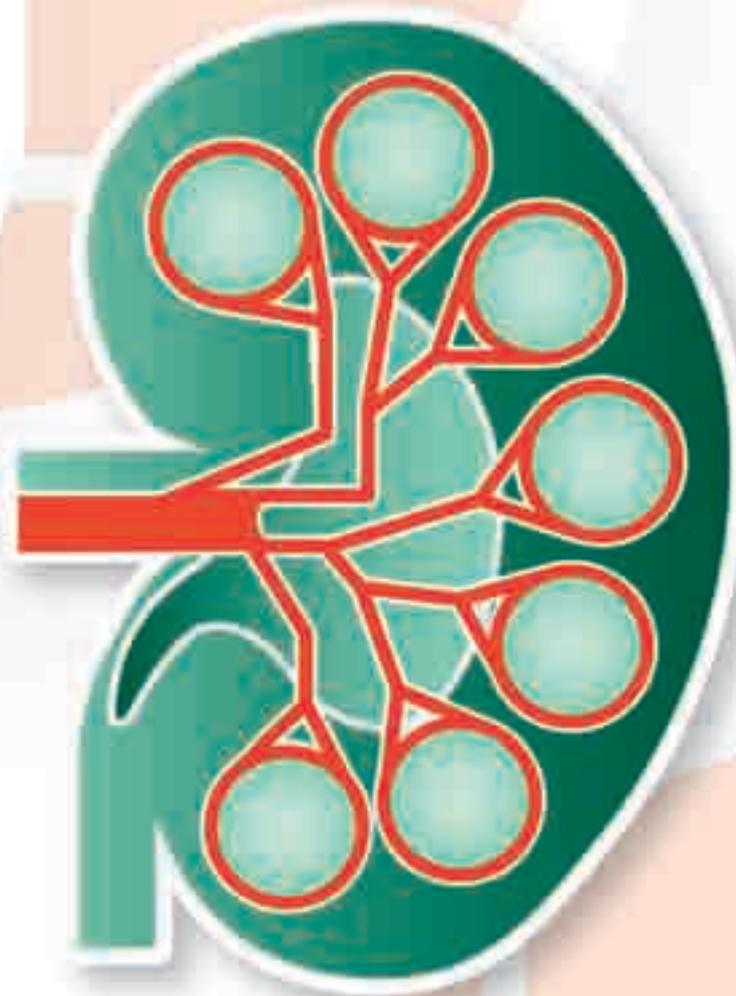
#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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



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

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



**Фрагмин**

## Фрагмин® в профилактической дозе 5 000 МЕ не аккумулирует в организме пациентов с тяжелой ХПН<sup>1,2</sup>

### КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Международное непатентованное название:** далтепарин натрия. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: В01АВ04. **Характеристика:** низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 000 Дальтон. **Фармакодинамика:** ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха. **Фармакокинетика:** период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы. **Показания к применению:** длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями; лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии; профилактика тромбозов и осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ). **Противопоказания:** см. инструкцию по медицинскому применению. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия шприцы: Пфайзер МФГ, Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П N 12506/01-050609; П N 14647/02-160109; П N 14647/01-140109.



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

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®.

1. Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.
2. Geerts WH et al. Chest 2008; 133: 381S-453S.