

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ



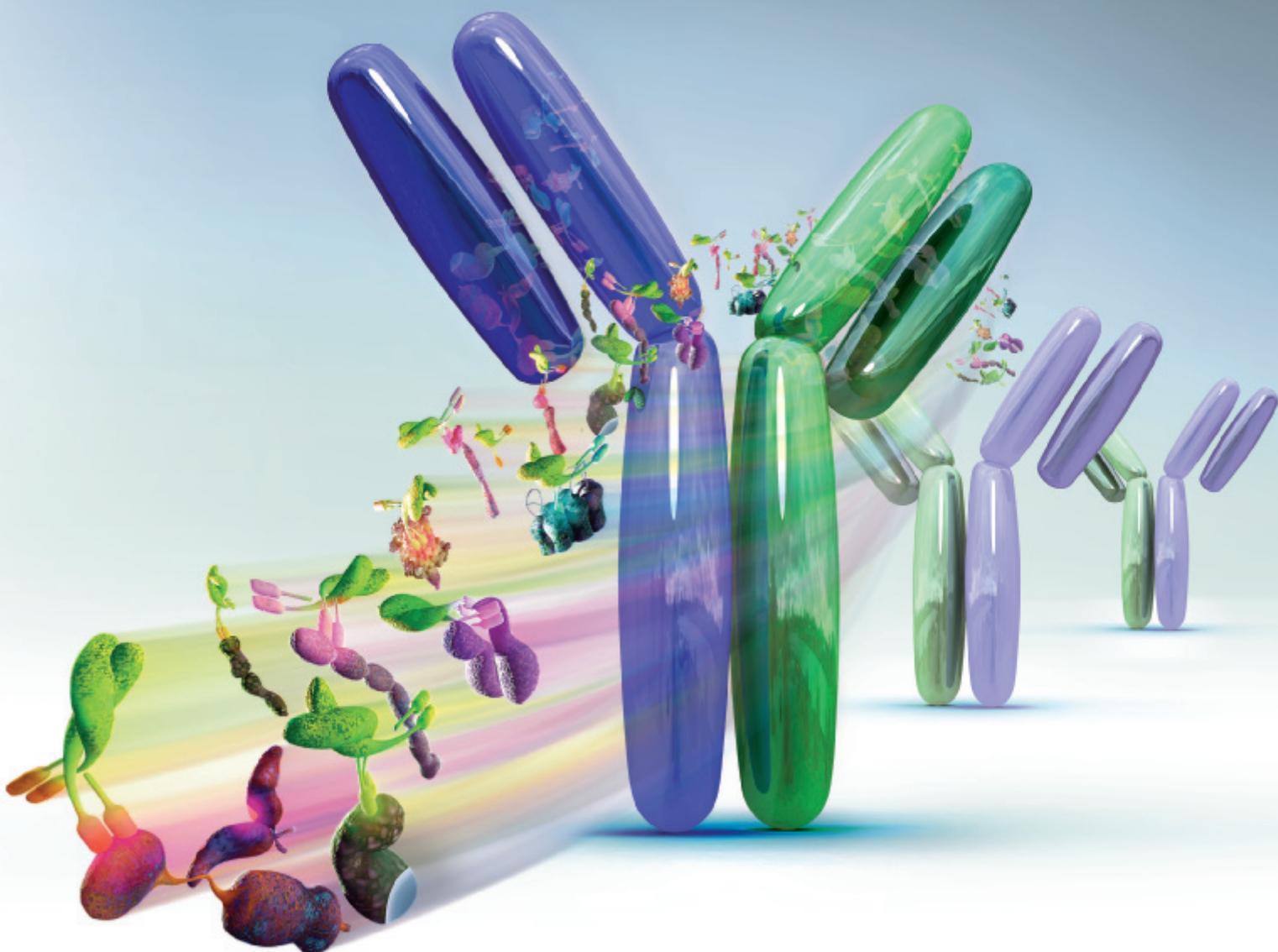
Russian Journal  
of Transplantology  
and Artificial Organs

ТОМ XVI

№1–2014

# Тимоглобулин®

Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин



SANOFI ONCOLOGY 

ЗАО «Санофи Россия», 125009 Москва, ул.Тверская д.22  
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11,  
[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

# ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



# VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
OF TRANSPLANTOLOGISTS  
«RUSSIAN TRANSPLANTOLOGICAL SOCIETY»

2014. Том XVI. № 1

2014. Vol. XVI. № 1

Научно-практический журнал основан в 1999 г.  
Регистр. № 018616

Scientific and Practical Journal Est. 1999  
Reg. № 018616

Главный редактор – академик РАН **С.В. Готье**  
Ответственный секретарь – **Б.Л. Миронков**  
Заведующая редакцией – **Е.В. Яновская**

Editor-in-Chief – academician of RASci **S.V. Gautier**  
Secretary Editor – **B.L. Mironkov**  
Managing Editor – **E.V. Yanovskaya**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

## EDITORIAL BOARD

**Д.А. Гранов** (Россия)  
**В.М. Захаревич** (Россия)  
**И.М. Ильинский** (Россия)  
**Г.П. Иткин** (Россия)  
**П. Каличинский** (Польша)  
**Ки Донг Пак** (Южная Корея)  
**А.В. Колсанов** (Россия)  
**Ж. Массард** (Франция)  
**М.Г. Минина** (Россия)  
**Я.Г. Мойсюк** (Россия)  
**Е.А. Немец** (Россия)  
**А.С. Никоненко** (Украина)  
**Н.А. Онищенко** (Россия)  
**Ю.П. Островский** (Беларусь)  
**Д.В. Перлин** (Россия)  
**В.Н. Попцов** (Россия)  
**О.Н. Резник** (Россия)  
**Р.Ш. Сaitгареев** (Россия)  
**В.И. Севастьянов** (Россия)  
**М.Л. Семеновский** (Россия)  
**Н.А. Томилина** (Россия)  
**О.М. Цирульников** (Россия)  
**А.В. Чжао** (Россия)  
**О.П. Шевченко** (Россия)  
**Д.В. Шумаков** (Россия)

**D.A. Granov** (Russia)  
**V.M. Zaharevich** (Russia)  
**I.M. Ilyinsky** (Russia)  
**G.P. Itkin** (Russia)  
**P. Kalichinsky** (Polsha)  
**Ki Dong Park** (South Korea)  
**A.V. Kolsanov** (Russia)  
**G. Massard** (France)  
**M.G. Minina** (Russia)  
**Y.G. Moysyuk** (Russia)  
**E.A. Nemeц** (Russia)  
**A.S. Nikonenko** (Ukraine)  
**N.A. Onischenko** (Russia)  
**Yu.P. Ostrovsky** (Belarus)  
**D.V. Perlin** (Russia)  
**V.N. Poptsov** (Russia)  
**O.N. Reznik** (Russia)  
**R.Sh. Saitgareev** (Russia)  
**V.I. Sevastianov** (Russia)  
**M.L. Semenovskiy** (Russia)  
**N.A. Tomilina** (Russia)  
**O.M. Tsurulnikova** (Russia)  
**A.V. Chzhao** (Russia)  
**O.P. Shevchenko** (Russia)  
**D.V. Shumakov** (Russia)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## BOARD OF CONSULTANTS

**С.Ф. Багненко** (Санкт-Петербург, Россия)  
**А.А. Баранов** (Москва, Россия)  
**Л.С. Барбараш** (Кемерово, Россия)  
**Л.А. Бокерия** (Москва, Россия)  
**А.В. Ватазин** (Москва, Россия)  
**Р.Х. Галеев** (Казань, Россия)  
**Э.И. Гальперин** (Москва, Россия)  
**А.М. Гранов** (Санкт-Петербург, Россия)  
**Г. Данович** (Лос-Анджелес, США)  
**Ю.А. Завершинский** (Екатеринбург, Россия)  
**А.М. Караськов** (Новосибирск, Россия)  
**В.А. Порханов** (Краснодар, Россия)  
**Л.М. Рошаль** (Москва, Россия)  
**О.О. Руммо** (Минск, Беларусь)  
**Г.Т. Сухих** (Москва, Россия)  
**М.Ш. Хубуття** (Москва, Россия)  
**В.П. Чехонин** (Москва, Россия)  
**А.Г. Чучалин** (Москва, Россия)  
**Е.В. Шлякто** (Санкт-Петербург, Россия)  
**Т.И. Шраер** (Кемерово, Россия)  
**П.К. Яблонский** (Санкт-Петербург, Россия)

**S.F. Bagnenko** (Saint-Petersburg, Russia)  
**A.A. Baranov** (Moscow, Russia)  
**L.S. Barbarash** (Kemerovo, Russia)  
**L.A. Bokeriya** (Moscow, Russia)  
**A.V. Vatazin** (Moscow, Russia)  
**R.H. Galeev** (Kazan, Russia)  
**Je.I. Galperin** (Moscow, Russia)  
**A.M. Granov** (Saint-Petersburg, Russia)  
**G. Danovich** (Los-Angeles, USA)  
**Yu.A. Zavershinsky** (Ekaterinburg, Russia)  
**A.M. Karaskov** (Novosibirsk, Russia)  
**V.A. Porkhanov** (Krasnodar, Russia)  
**L.M. Roshal** (Moscow, Russia)  
**O.O. Rummo** (Minsk, Belarus)  
**G.T. Sukhikh** (Moscow, Russia)  
**M.Sh. Khubutiya** (Moscow, Russia)  
**V.P. Chehonin** (Moscow, Russia)  
**A.G. Tchuchalin** (Moscow, Russia)  
**E.V. Shliakhto** (Saint-Petersburg, Russia)  
**T.I. Shraer** (Kemerovo, Russia)  
**P.K. Yablonsky** (Saint-Petersburg, Russia)

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации

The Journal is included by VAK RF in the list of leading peer-reviewed scientific editions, published in Russian Federation

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:  
Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1  
Тел./факс +7 (499) 193 87 62  
E-mail: vestniktranspl@gmail.com  
Научно-электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for Correspondence:  
Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1  
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62  
E-mail: vestniktranspl@gmail.com  
Scientific-e Library: <http://elibrary.ru>

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Сочетанная плазмафильтрация и адсорбция при гнойно-септических осложнениях у реципиентов почечного трансплантата  
*Ватазин А.В., Зул'карнаев А.Б., Крстич М., Подойницын А.А.*

Сотрансплантация ММСК-подобных клеток лимба способствует местной иммунокоррекции и прозрачному приживлению трансплантата роговицы при кератопластике высокого риска  
*Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д., Комах Ю.А., Ковшун Е.В., Струсова Н.А.*

Селективная адсорбция эндотоксина в лечении гнойно-септических осложнений у пациентов с урологическими заболеваниями после трансплантации почки  
*Крстич М., Зул'карнаев А.Б.*

### РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Влияние микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогеля на культуры островковых клеток поджелудочной железы  
*Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Скалецкая Г.Н., Перова Н.В., Севастьянов В.И., Скалецкий Н.Н.*

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Успешное применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелой острой дыхательной недостаточности, развившейся в раннем периоде после трансплантации печени  
*Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Спирина Е.А., Корнилов М.Н., Мойсюк Л.Я.*

Двухэтапное хирургическое лечение ребенка одного года с врожденным пороком сердца и билиарным циррозом  
*Готье С.В., Иванов А.С., Попцов В.Н., Цирульникова О.М., Гламазда С.В., Родионов А.С., Лебедева А.В., Хизроев Х.М., Ахаладзе Д.Г., Луговский М.К., Жилкин И.В.*

Цинакалцет в лечении гиперпаратиреоза у реципиентов почечного трансплантата  
*Ветчинникова О.Н., Щербакова Е.О., Полякова Е.Ю.*

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Гемодиализация. История, развитие и современные стандарты  
*Поз Я.Л., Строков А.Г., Копылова Ю.В.*

# CONTENTS

## 4 EDITORIAL

### ORGAN TRANSPLANTATION

5 Coupled plasmafiltration and adsorption in septic complications in renal transplant recipients  
*Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B., Krstich M., Podojnitsyn A.A.*

12 MMSC-Like limbal cells cotransplantation promotes local immunocorrection and corneal graft transparent retention in high risk keratoplasty  
*Borzenok S.A., Onishchenko N.A., Tonaeva Kh.D., Komakh Y.A., Kovshun Y.V., Strusova N.A.*

21 Endotoxin adsorption in treatment of selective septic complications in patients with urological diseases after renal transplantation  
*Krstich M., Zul'karnaev A.B.*

### REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

29 Influence of microstructured collagen hydrogel on pancreatic islet cell cultures  
*Kirsanova L.A., Baranova N.V., Bubentsova G.N., Skaletskaya G.N., Perova N.V., Sevastianov V.I., Skaletskiy N.N.*

### CASE REPORTS

34 The successful treatment of a peripheral veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure in the early period after adult liver transplantation  
*Poptsov V.N., Moysyuk Y.G., Spirina E.A., Kornilov M.N., Moysyuk L.Y.*

41 Two-stage surgical treatment of a child of one year from congenital heart disease and biliary cirrhosis  
*Gautier S.V., Ivanov A.S., Poptsov V.N., Tsirulnikova O.M., Glamazda S.V., Rodionov A.S., Lebedeva A.V., Hizroev H.M., Ahaladze D.G., Lugovskiy M.K., Zhilkin I.V.*

47 Cinacalcet in treatment of hyperparathyroidism in recipients of renal graft  
*Vetchinnikova O.N., Shcherbakova E.O., Polyakova E.Y.*

### LITERATURE REVIEWS

54 Hemodiafiltration. History, evolution, contemporary standards  
*Poz Y.L., Strokov A.G., Kopylova Y.V.*

Онлайн-гемодиализация: клинические результаты и экономическая эффективность  
*Поз Я.Л., Строчков А.Г., Копылова Ю.В.*

Некоторые механизмы действия экстракорпоральной фотохимиотерапии при трансплантации солидных органов  
*Ватазин А.В., Зул'карнаев А.Б., Кильдюшевский А.В., Федулкина В.А., Крстич М.*

Нейрофизиология уродинамики почечного трансплантата  
*Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А., Султанбаев Р.А.*

## **ЮБИЛЕИ**

Поздравляем Игоря Михайловича Ильинского  
Поздравляем Дмитрия Владиславовича Перлина

## **ИНФОРМАЦИЯ**

О подготовке научных медицинских кадров в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»

Памяти Виктора Сергеевича Савельева

Требования к публикациям

65 Online hemodiafiltration: clinical results and economic evaluation.  
*Poz Y.L., Strokov A.G., Kopylova Y.V.*

76 Some of the mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in solid organ transplantation  
*Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B., Kil'dyushevskiy A.V., Fedulkina V.A., Krstich M.*

85 Kidney transplant urodynamics: neurophysiologic considerations  
*Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A., Sultanbaev R.A.*

## **ANNIVERSARY**

89 Igor Mikhaylovich Iljinsky

90 Dmitry Vladislavovich Perlin

## **INFORMATION**

92 On scientific and medical personnel training courses at Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

93 In memory of Victor Sergeevich Saveliev

94 Guidelines for authors

*Глубокоуважаемые коллеги!*

Наш журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» традиционно, на протяжении многих лет, входит в перечень рецензируемых периодических изданий, рекомендуемых ВАК для публикации материалов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал является профильным для научной специальности «трансплантология и искусственные органы»; в нем также публикуются статьи по многим смежным специальностям – анестезиология-реаниматология, сердечно-сосудистая хирургия, нефрология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология и др.

Диссертации по специальности «трансплантология и искусственные органы» защищаются в диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Совет осуществляет свою деятельность на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 года. Совет имеет право принимать к рассмотрению диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по

специальностям: 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы (медицинские и биологические науки); 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки). Диссертационный совет на базе Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова функционирует более 20 лет. За период его существования Высшая аттестационная комиссия всегда утверждала положительные решения по защищенным диссертациям; замечаний, связанных с организационной деятельностью совета, не было. К оппонированию при защите диссертационных работ привлекаются высококвалифицированные специалисты из ведущих учреждений страны в соответствующих областях науки. Заседания совета проходят в благоприятной обстановке, соискателю предоставляется возможность получать квалифицированную помощь по вопросам, связанным с подготовкой к защите.

В 2013 году было рассмотрено восемь кандидатских и одна докторская диссертация, из них 4 – по специальности «трансплантология и искусственные органы», 4 – по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» и одна – по указанным двум специальностям.

В настоящее время членами диссертационного совета Д 208.055.01 являются двадцать восемь докторов наук, в том числе один академик РАН и три члена-корреспондента РАМН, большинство имеют звание профессора.

В 2013 году проделана большая работа по мониторингу деятельности диссертационного совета в соответствии с приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 409 от 29 мая 2013 года. Мониторинг включал в себя сведения о научной результативности деятельности организации, на базе которой создан диссертационный совет, о научной и публикационной активности членов диссертационного совета. Оценивались такие критерии оценки качества, как данные о проведенной научно-исследовательской работе, числе изданных монографий, научных статей и патентов, участие в международных конференциях, экспертно-аналитической работе и многое другое.

Мы искренне надеемся, что предпринимаемые нами усилия по повышению уровня и качества публикуемых в «Вестнике трансплантологии и искусственных органов» материалов, по укреплению авторитета журнала будут способствовать, в том числе, и повышению качества подготовки научных кадров высшей квалификации в нашей стране.

*С уважением*

*главный редактор журнала,*

*главный специалист трансплантолог Минздрава России,*

*директор Федерального научного центра*

*трансплантологии и искусственных органов*

*имени академика В.И. Шумакова Минздрава России,*

*председатель Российского трансплантологического общества, академик РАН*

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S.V. Golya'. The signature is stylized and written in a cursive-like font.

*С.В. Голье*

# СОЧЕТАННАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ И АДСОРБЦИЯ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В.<sup>1</sup>, Зул'карнаев А.Б.<sup>1</sup>, Крстич М.<sup>1</sup>, Подоиницин А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отдел трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отделение урологии, Москва, Российская Федерация

Представлен первый отечественный опыт применения сочетанной плазмофильтрации и адсорбции при лечении сепсиса у больных после трансплантации почки. **Цель:** провести сравнительную оценку влияния гемофильтрации и сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) на системную гемодинамику и альвеолярно-капиллярную диффузию, а также динамику про- и противовоспалительных цитокинов в крови у больных сепсисом после трансплантации почки. **Методы и результаты.** В исследование включены 24 реципиента. У пациентов основной группы (n = 14) мы применили комбинацию СПФА и гемофильтрацию. У пациентов группы сравнения (n = 10) мы применили изолированную ГФ. В обеих группах мы отметили улучшение показателей гемодинамики и функции легких. При этом к пятым суткам после второй процедуры у больных основной группы показатели были статистически значимо лучше. Этот эффект мы связываем главным образом со снижением активности системной воспалительной реакции и темпов прогрессирования септического процесса. Это подтверждается тем фактом, что в ходе СПФА происходит выраженное удаление циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов. **Заключение.** В результате как СПФА, так и ГФ происходит повышение среднего артериального давления, улучшение газообмена в легких, а также снижение потребности в вазопрессорной поддержке. При этом дополнительное сорбционное удаление циркулирующих медиаторов воспаления снижает активность системной воспалительной реакции, что позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии.

*Ключевые слова:* аллотрансплантация трупной почки, сепсис, сорбция цитокинов, гемофильтрация, экстракорпоральная гемокоррекция.

## COUPLED PLASMAFILTRATION AND ADSORPTION IN SEPTIC COMPLICATIONS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Vatazin A.V.<sup>1</sup>, Zul'karnaev A.B.<sup>1</sup>, Krstich M.<sup>1</sup>, Podojnitsyn A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Government Budget Health Institution of Moscow region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Division of Transplantation, nephrology and surgical hemocorrection, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Government Budget Health Institution of Moscow region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Department of Urology, Moscow, Russian Federation

In the article first experience with the usage of coupled plasmafiltration and adsorption in the treatment of sepsis in patients after kidney transplantation has been presented. **Aim:** to make a comparative assessment of the impact of hemofiltration and coupled plasmafiltration and adsorption (CPFA) on systemic hemodynamics and alveolar-capillary diffusion, as well as the dynamics of the pro- and antiinflammatory cytokines in patients with sepsis after renal transplantation. **Methods and results.** The study included 24 recipients. In the main group (n = 14), we used a combination of CPFA and hemofiltration. The patients of the comparison group (n = 10) we used an isolated hemofiltration. In patients of both groups we observed improvement of hemodynamics and lung function. In doing so by the fifth day after the second procedure in patients of the main group the results were significantly better. This effect we mainly associate with a reduction in the activity of the systemic inflammatory response and the rate of progression of sepsis. This is confirmed by the fact that circulating pro- and anti-inflammatory cytokines were expressly removed during the CPFA.

**Conclusion.** As a result of the CPFA and the hemofiltration we observed an increase in mean arterial blood pressure, improving gas exchange in the lungs, as well as reducing the need for vasopressor support. In this case, the additional sorption removal of circulating inflammatory mediators reduces the activity of the systemic inflammatory response, which can significantly increase the effectiveness of the therapy.

*Key words:* cadaveric renal transplantation, sepsis, sorption of cytokines, hemofiltration, extracorporeal haemocorrection.

## ВВЕДЕНИЕ

В отличие от гемо- и перитонеального диализа, где основной причиной смерти является кардиоваскулярная патология, основной причиной смерти пациентов после трансплантации почки остается инфекция [1].

За прошедшие три десятилетия произошла коренная трансформация представлений о природе сепсиса, что позволило разработать патогенетически обоснованные подходы к его лечению и предупреждению прогрессирования. В результате трансформации представлений о патогенезе в настоящее время сепсис рассматривается как «патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы».

Таким образом, в патогенезе сепсиса, в особенности в механизме его прогрессирования и формирования полиорганной недостаточности, решающее значение имеет не непосредственное повреждающее действие инфекционного агента, который является лишь пусковым звеном, а чрезмерная воспалительная реакция, вызванная медиаторами, которые образуются под действием бактериальных токсинов. При этом большинство процессов при сепсисе неспецифичны, инициирующим фактором для развития системной воспалительной реакции может быть инфекция, обширная травма, ожоги, ишемия, обморожения и др. [2–4]. При этом, несмотря на разнообразие этиологии и локализации инфекционного процесса, отмечается общность клинических проявлений.

В настоящее время стремительно развиваются методы экстракорпоральной детоксикации с уклоном в сторону высокоселективного воздействия на различные патогенетические механизмы прогрессирования сепсиса. Одной из таких перспективных методик является сочетанная плазмофильтрация и адсорбция (СПФА), которая эффективно удаляет циркулирующие медиаторы, потенциально участвующие в патогенезе сепсиса (рис. 1). Гипотеза, что удаление этих медиаторов полезно для больного с сепсисом, подтверждена многими исследователями [5–7].

При этом положительным свойством СПФА является то, что в ходе этой процедуры удаляется большое количество различных медиаторов с незначительной потерей альбумина, гепарина или цитрата, ферритина и т. д.

Однако некоторые авторы считают эффективность СПФА спорной. Так, Stengl M. et al. наблюдали улучшение сократительной способности миокарда при удалении циркулирующих факторов, что может быть достигнуто при гемофильтрации (ГФ), но не при изолированной сорбции цитокинов [8]. Sukora R. et al. в экспериментальной модели сепсиса у животных оценили эффективность СПФА и ГФ. Несмотря на снижение концентрации циркулирующих медиаторов и токсинов после 12-часовой ГФ с СПФА, авторы не отметили улучшения гемодинамики и уменьшения потребности в инотропной поддержке [9].

Berlot G. et al. сообщают, что комплексное удаление воспалительных медиаторов при сепси-

---

*Ватазин Андрей Владимирович* – д. м. н., профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». *Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – к. м. н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института. *Крстич Миролюб* – к. м. н., научный сотрудник хирургического отделения органного донорства того же института. *Подойницин Алексей Алексеевич* – к. м. н., заведующий лабораторией литотрипсии того же института.

**Для корреспонденции:** Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6.

Тел.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

*Vatazin Andrej Vladimirovich* – professor, Head of transplantation nephrology and surgical blood correction division, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation. *Zul'karnaev Aleksej Batorygaraevich* – associate professor of transplantation, nephrology and surgical blood correction department, at the same institute. *Krstich Miroljub* – research fellow of the surgical department of organ donation at the same institute. *Podojnitsyn Aleksej Alekseevich* – Head of the lithotripsy laboratory at the same institute.

**For correspondence:** Zul'karnaev Aleksej Batorygaraevich. Address: 129110, Moscow, Shchepkina St., 61/2, Building 6.

Tel.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

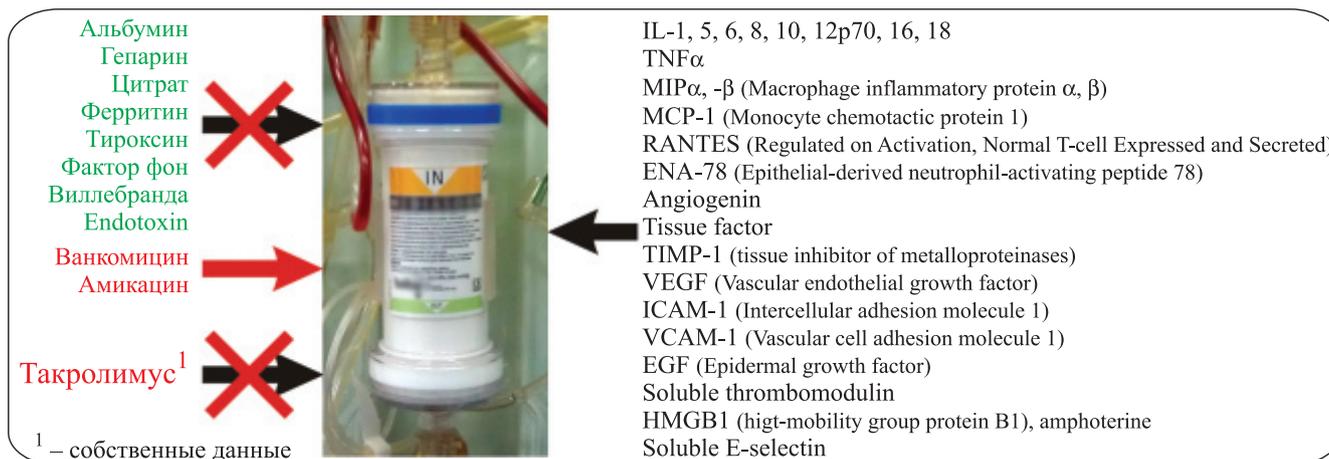


Рис. 1. Сорбционный картридж Mediasorb

се путем 12-часовой СПФА в комбинации с ГФ способствовало улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Однако эффект этот носил временный характер, и вскоре после прекращения процедуры показатели вернулись к исходным [10]. В связи с этим нам представляется важным не только сравнение изолированной ГФ и СПФА в комбинации с ГФ по выраженности их влияния на показатели системной гемодинамики и газообмена в легких, но и оценка продолжительности этого эффекта.

Опыт применения СПФА при сепсисе у больных после трансплантации почки отсутствует, а отечественный опыт применения данной методики у больных с «общехирургическим» сепсисом весьма ограничен, что и явилось основанием для настоящего исследования, в котором проведена оценка влияния СПФА на системную гемодинамику и альвеолярно-капиллярную диффузию, также динамику концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов в крови у больных сепсисом после АТП.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку влияния гемофильтрации и сочетанной плазмофильтрации и адсорбции на системную гемодинамику и альвеолярно-капиллярную диффузию, а также динамику про- и противовоспалительных цитокинов в крови у больных сепсисом после трансплантации почки.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 24 реципиента ПАТ. Пациенты случайным образом были рандомизированы в одну из двух групп: у пациентов основной группы (n = 14) мы применили комбинацию СПФА и ГФ, у пациентов группы сравнения (n = 10) – изолированную ГФ. Характеристики обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Характеристики пациентов**

Признак	Основная группа (n = 14)	Группа сравнения (n = 10)	p
Средний возраст, лет	42,07 (13,6) <sup>2</sup>	42,5 (11,2) <sup>2</sup>	0,936
Пол (м/ж)	8/6	5/5	0,527
Срок после трансплантации, мес.	13 (2; 32) <sup>1</sup>	15 (1; 31) <sup>1</sup>	0,796
Срок на диализе до трансплантации до АТП, мес.	15,5 (12; 18) <sup>1</sup>	16 (8; 23) <sup>1</sup>	0,93

*Примечание.* <sup>1</sup> Медиана и интерквартильный размах. <sup>2</sup> Среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Из таблицы видно, что группы были хорошо сопоставимы между собой по указанным признакам. Причинами сепсиса у больных обеих групп были: острая бактериальная или вирусно-бактериальная пневмония (основная группа – 7, группа сравнения – 5 больных), пиелонефрит трансплантата (3 и 2 пациента соответственно), катетер-ассоциированный ангиосепсис (2 и 3 пациента соответственно), неспецифические заболевания – перфорация дивертикула с гнойным перитонитом, острая кишечная непроходимость – 2 больных основной группы. У всех пациентов имелись признаки полиорганной недостаточности, при этом у 9 пациентов основной группы и у 6 пациентов группы сравнения течение сепсиса осложнилось развитием сердечно-сосудистой недостаточности, требующей симпатомиметической поддержки. У 7 пациентов основной группы и у 5 пациентов группы сравнения потребовалось проведение искусственной вентиляции легких. Режим ИВЛ подбирался индивидуально под контролем газового состава крови в динамике. Таким образом, больные относились к крайне тяжелой категории пациентов. Иммуносупрессия включала ингибитор кальциневрина (циклоспорин А или та-

кролиму) в терапевтической концентрации, микофенолаты и преднизолон. При развитии сепсиса мы проводили индивидуальную частичную редуцированную иммуносупрессию.

СПФА в сочетании с ГФ у больных основной группы проводили на аппарате Lynda (Bellco) с применением картриджа Mediasorb в течение 12 часов. Схема процедуры представлена на рис. 2. У каждого больного проведено по 2 процедуры с интервалом 24–48 часов. Также в экстракорпоральный контур был включен гемофильтр. ГФ проводили в режиме постдилюции. Доза гемофильтрации подбиралась индивидуально в интервале 35–45 мл/кг/час.

У больных группы сравнения проводилась изолированная ГФ в аналогичном режиме.

Оценивали динамику среднего артериального давления (АД) и показатель  $PaO_2/FiO_2$  до и после проведения экстракорпоральной терапии, а также через 5 дней после второго сеанса. Помимо этого, оценивали относительное изменение дозы вазопрессорной поддержки. Для оценки влияния методов экстракорпоральной гемокоррекции на активность системной воспалительной реакции исследовали концентрации циркулирующих цитокинов ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-10 до проведения экстракорпоральной терапии, затем каждые 2 часа во время ее проведения, затем перед, после и через 5 дней после второй процедуры. Для определения концентрации цитокинов применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа производства ООО «ЦИТОКИН», Санкт-Петербург. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Multiskan MCC 340.

Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Статистический анализ проводился в программах SPSS v. 17 и Statistica v. 8

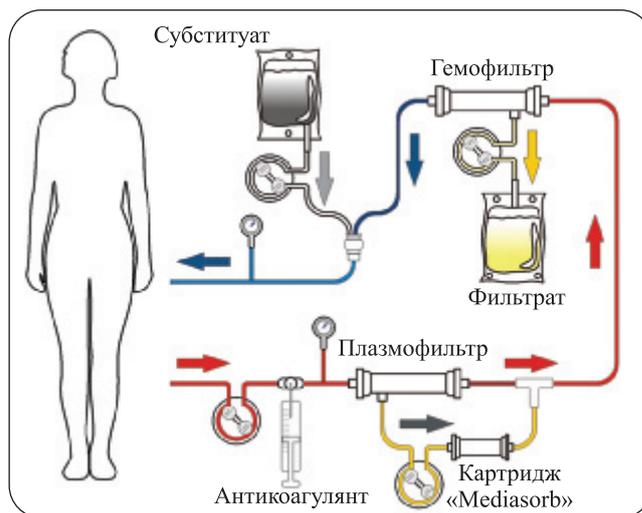


Рис. 2. Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в комбинации с гемофильтрацией

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Системная гемодинамика и альвеолярно-капиллярная диффузия

Влияние различных процедур гемокоррекции на среднее АД и коэффициент  $PaO_2/FiO_2$  представлено на рисунках 3 и 4.

В основной группе у 7 из 9 больных отмечена стойкая тенденция к нормализации среднего АД и снижению дозы вазопрессоров. У одного пациента через сутки после проведения первой процедуры СПФА потребовалась медикаментозная поддержка гемодинамики. Тем не менее в течение 5 суток после второй процедуры на фоне улучшения гемодинамики инотропная поддержка была прекращена. Один пациент умер через 30 часов после первой процедуры. Вазопрессорная поддержка была прекращена у 4 больных в течение 5 суток после второй процедуры. У больных, гипотония которых не требовала вазопрессорной поддержки,

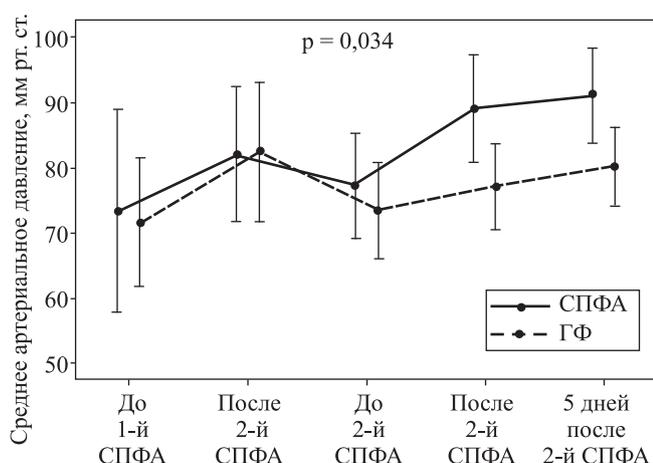


Рис. 3. Динамика среднего АД

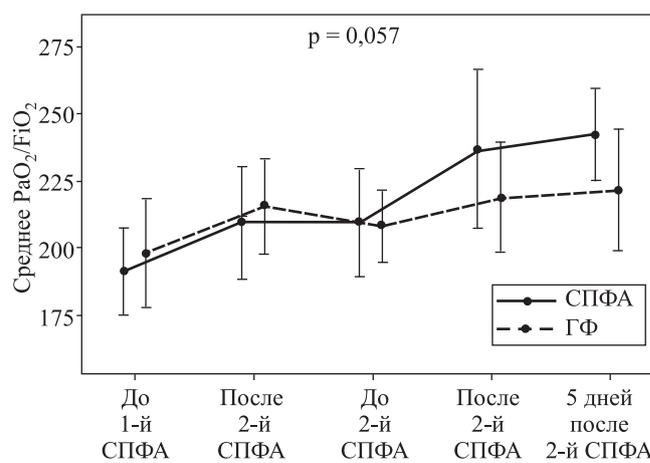


Рис. 4. Динамика среднего  $PaO_2/FiO_2$

мы также отметили тенденцию к нормализации среднего АД.

Динамика среднего АД в группе сравнения в целом (к пятым суткам) была схожа. Тем не менее умерло 3 пациента. Обращает на себя внимание повторное снижение АД и увеличение потребности в вазопрессорах к началу второй процедуры ГФ. Ни у одного из пациентов вазопрессорная поддержка не была прекращена в течение 5 суток после второго сеанса ГФ.

В ходе процедур у больных обеих групп происходило увеличение коэффициента  $PaO_2/FiO_2$ . При этом у больных группы сравнения, которые получали изолированную ГФ, перед второй процедурой происходило выраженное ухудшение состояния, что, вероятнее всего, было связано с прогрессированием патологического процесса. В основной группе постепенно происходило повышение коэффициента  $PaO_2/FiO_2$ . Динамика коэффициента в основной группе была положительной и более выраженной, чем в группе сравнения. У 2 больных основной группы и у одного больного груп-

пы сравнения ИВЛ была прекращена на 2-е сутки после второго сеанса экстракорпоральной гемокоррекции.

### Концентрация цитокинов

Динамика концентрации исследуемых цитокинов представлена на рисунках 5–8. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 было наиболее выражено.

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение концентрации указанных цитокинов в основной группе продолжалось даже на поздних этапах процедуры, что свидетельствует о достаточно высокой сорбционной емкости картриджа.

Снижение концентрации противовоспалительных цитокинов было менее выражено. Тем не менее мы все же отметили различия между группами.

Характерно, что снижение концентрации одного из основных противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 – было крайне незначительным и практически прекращалось через 6 часов процедуры.

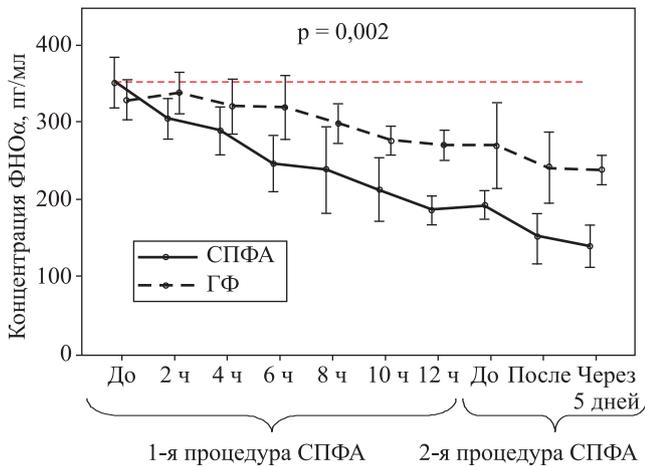


Рис. 5. Динамика концентрации ФНО $\alpha$

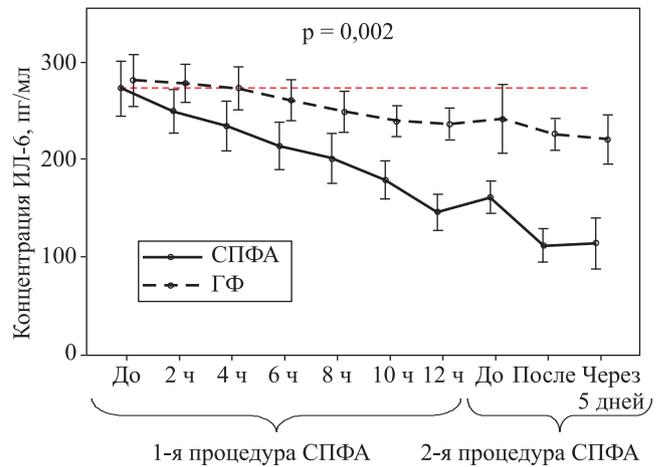


Рис. 6. Динамика концентрации ИЛ-6

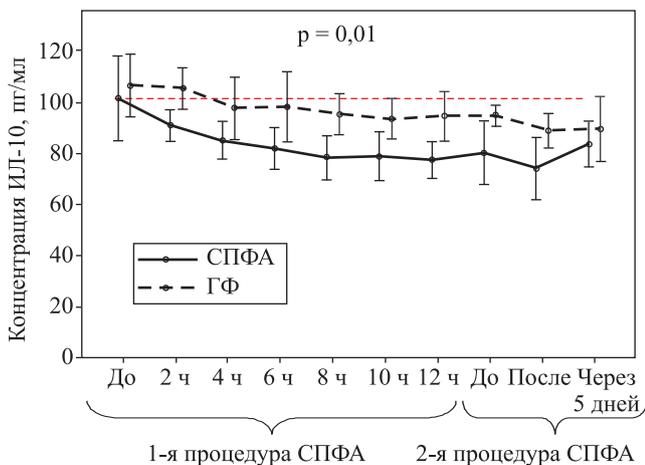


Рис. 7. Динамика концентрации ИЛ-10

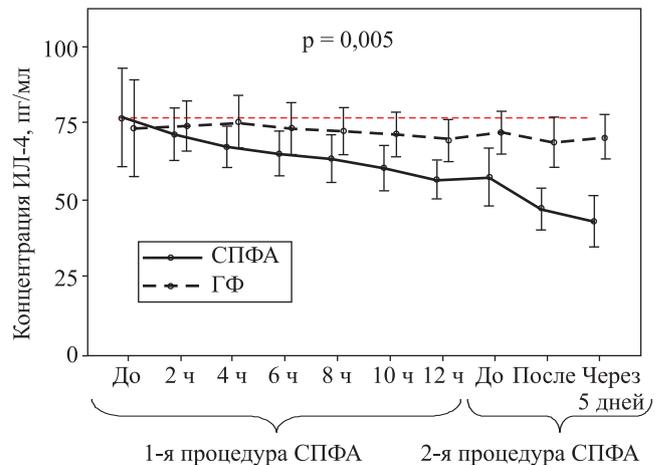


Рис. 8. Динамика концентрации ИЛ-4

Как мы установили, в ходе СПФА также снижается концентрация ИЛ-4 – одного из регуляторов роста и дифференцировки В-клеток. В целом это может свидетельствовать о некотором снижении активности гуморального звена иммунитета. В то же время ИЛ-4 способен подавлять активность макрофагов и снижать продукцию ими провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6. Поэтому сделать вывод о клиническом эффекте данного факта достаточно сложно.

Как следует из графиков, динамика всех исследуемых цитокинов статистически значимо различалась в сравниваемых группах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В целом и СПФА, и ГФ приводили к увеличению среднего АД и коэффициента  $PaO_2/FiO_2$ . При этом динамика среднего АД в основной группе была более выраженной и статистически значимо отличалась от динамики в группе сравнения –  $p = 0,034$ . Различия в динамике коэффициента  $PaO_2/FiO_2$  не достигли необходимого уровня статистической значимости ( $p = 0,057$ ), тем не менее на пятые сутки после второй процедуры в основной группе показатель  $PaO_2/FiO_2$  был статистически значимо больше, чем в группе сравнения –  $p = 0,01$ .

Как СПФА, так и ГФ проводились в режиме дегидратации, и частично, положительная динамика коэффициента  $PaO_2/FiO_2$  была связана с уменьшением интерстициального отека легких. В то же время, по нашему мнению, более выраженную положительную динамику при проведении СПФА можно объяснить уменьшением легочного повреждения и эндотелиальной активации вследствие эффективного удаления медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса. В результате этого уменьшается активность системной воспалительной реакции, неконтролируемое течение которой приводит к полиорганной недостаточности, и в конечном счете, к смерти пациента. Косвенно это подтверждается меньшей выраженностью синдрома рикошета у больных основной группы.

Исходная концентрация исследуемых цитокинов была повышена у всех больных. Экстракорпоральная гемокоррекция закономерно приводила к снижению их концентрации в крови после сеанса. При этом при включении в экстракорпоральный контур сорбционного картриджа снижение концентрации цитокинов происходило значительно более выражено. В нашем исследовании наибольшей эффективностью данный картридж обладал в отношении снижения концентрации провоспалительных цитокинов: ФНО $\alpha$  и ИЛ-6.

Обращает на себя внимание подъем концентрации исследуемых цитокинов перед второй процеду-

рой, что, на наш взгляд, свидетельствует в пользу проведения повторного сеанса СПФА.

Выраженное снижение концентрации провоспалительных цитокинов в ходе СПФА и менее выраженное снижение концентрации противовоспалительных цитокинов может свидетельствовать о снижении активности системной воспалительной реакции и должно благоприятно повлиять на эффективность лечения сепсиса в свете современного представления о его патогенезе. Изучение клинической эффективности и вопроса о наличии преимуществ перед различными вариантами гемофильтрации у больных с сепсисом в настоящее время продолжается.

Известно, что ГФ также способна снижать концентрацию циркулирующих медиаторов [11] не только за счет конвекции. Некоторые мембраны гемофильтров имеют значительную адсорбирующую возможность и способны адсорбировать С3а и С5а-компоненты комплемента, а также цитокины на своей поверхности, уменьшая тем самым активность системной воспалительной реакции [12, 13]. Однако сорбционная емкость таких мембран недостаточно высока. Удаление медиаторов воспаления может быть более эффективным за счет применения специальных сорбентов, обладающих высокой сорбционной емкостью и темпом сорбции [14]. Одним из таких сорбентов является Mediasorb, который мы использовали при проведении СПФА.

Из 14 больных основной группы умерло 2 больных, в группе сравнения – 3 из 10. Несмотря на положительную динамику у большинства пациентов, у умерших больных динамика состояния на фоне проведения процедур СПФА или ГФ была крайне невыраженной: не отмечено улучшения показателей гемодинамики и газообмена в легких. Главным образом мы связываем это с прогрессированием инфекции при невозможности полного контроля за очагом инфекции.

## ВЫВОДЫ

В результате как СПФА, так и ГФ происходит повышение среднего артериального давления, улучшение газообмена в легких, а также снижение потребности в вазопрессорной поддержке. При этом дополнительное сорбционное удаление циркулирующих медиаторов воспаления снижает активность системной воспалительной реакции, что позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии.

Селективная сорбция цитокинов в комбинации с гемофильтрацией показала себя эффективной процедурой при развитии системной воспалительной реакции, инициированной гнойно-септическими

осложнениями у больных после трансплантации почки. Вместе с тем требуются дополнительные исследования клинической эффективности данной методики.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (3): 150–264.  
*Bikbov B.T., Tomilina N.A.* State replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2009. (Russian register of renal replacement therapy report). *Nefrologija i dializ*. 2011; 13 (3): 150–264 (in rus).
2. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 352 с.  
*Sepsis: classification, clinical diagnostic and treatment concept: A Practical Guide / Ed. by V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand.* 2-e izd., dop. i pererab. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2010. 352 s. (in rus).
3. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. 1997; 12 (1): 235–243.
4. Van der Poll T., Van Zoelen M.A., Wiersinga W.J. Regulation of pro- and anti-inflammatory host responses. *Contrib. Microbiol.* 2011; 17: 125–136.
5. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L. Coupled plasma filtration adsorption. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 405–410.
6. Mao H.J., Yu S., Yu X.B., Zhang B., Zhang L., Xu X.R., Wang X.Y., Xing C.Y. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int. J. Artif. Organs.* 2009; 1 (32): 31–38.
7. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 134–141.
8. Stengl M., Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A., Novak I., Varnerova V., Kuncova J., Nalos L., Svirglerova J., Matejovic M. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock. *Shock.* 2010; 33 (1): 101–105.
9. Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A., Radej J., Karvundis T., Varnerova V., Novak I., Matejovic M. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med.* 2009; 35 (2): 371–380.
10. Berlot G., Bianco N., Tomasini A., Vassallo M.C., Bianco F. Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption. *Anaesth. Intensive Care.* 2011; 39 (4): 687–689.
11. Peng Z., Pai P., Han-Min W., Jun Z., Hong-Bao L., Rong L., Chen H. Evaluation of the effects of pulse high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis: a preliminary study. *Int. J. Artif. Organs.* 2010; 33 (8): 505–511.
12. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T., Hirayama Y., Watanabe E., Tateishi Y., Nakada T.A., Hirasawa H. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator. *Contrib. Nephrol.* 2010; 166: 73–82.
13. Sakamoto Y., Mashiko K., Obata T., Matsumoto H., Hara Y., Kutsukata N., Yamamoto Y. Effectiveness of continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *ASAIO J.* 2008; 54 (1): 129–132.
14. DiLeo M.V., Kellum J.A., Federspiel W.J. A simple mathematical model of cytokine capture using a hemoabsorption device. *Ann. Biomed. Eng.* 2009; 37 (1): 222–229.

Статья поступила в редакцию 5.11.2013 г.

# СОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ММСК-ПОДОБНЫХ КЛЕТОК ЛИМБА СПОСОБСТВУЕТ МЕСТНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ И ПРОЗРАЧНОМУ ПРИЖИВЛЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАТА РОГОВИЦЫ ПРИ КЕРАТОПЛАСТИКЕ ВЫСОКОГО РИСКА

*Борзенок С.А.<sup>1,2</sup>, Онищенко Н.А.<sup>3</sup>, Тонаева Х.Д.<sup>1</sup>, Комах Ю.А.<sup>1</sup>, Ковшун Е.В.<sup>1</sup>, Струсова Н.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра глазных болезней, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Оценить клинические результаты выживаемости трупной донорской роговицы у реципиентов группы высокого риска при сотрансплантации консервированных аллогенных лимбальных трансплантатов. **Материалы и методы исследования.** Пациентам с помутнением трансплантата роговицы и высоким риском отторжения ( $n = 69$ ) было выполнено 2 варианта сквозных кератопластик (СКП): при I варианте (основная группа,  $n = 36$ ) проводилась сотрансплантация донорской роговицы и аллогенных ММСК-подобных лимбальных клеток в виде лимбальных трансплантатов, при II варианте (контрольная группа,  $n = 33$ ) проводилась трансплантация только роговицы. **Результаты.** Наблюдение за пациентами в течение 1 года показало, что при I варианте СКП наблюдалось повышение доли прозрачного приживления трансплантата роговицы (86,1 вместо 69,7% в контроле) и сохранение в ней более высокой плотности эндотелиальных клеток (85,9 вместо 76,2% в контроле), при этом в слезной жидкости реципиентов отмечалось динамическое снижение уровня провоспалительных (IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) и повышение противовоспалительных (IL-10, IL-1RA, TGF $\beta$ ) цитокинов, а также более высокий уровень содержания HLA-G5 по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Одномоментная пересадка предварительно консервированных лимбальных трансплантатов при кератопластике высокого риска создает условия, благоприятствующие прозрачному приживлению кератотрансплантата, по-видимому, за счет реализации иммунорегуляторной активности ММСК-подобных клеток лимба.

*Ключевые слова:* ММСК-подобные лимбальные клетки, кератопластика, трансплантаты роговицы, аллогенные лимбальные трансплантаты.

## MMSC-LIKE LIMBAL CELLS COTRANSPLANTATION PROMOTES LOCAL IMMUNOCORRECTION AND CORNEAL GRAFT TRANSPARENT RETENTION IN HIGH RISK KERATOPLASTY

*Borzenok S.A.<sup>1,2</sup>, Onishchenko N.A.<sup>3</sup>, Tonaeva Kh.D.<sup>1</sup>, Komakh Y.A.<sup>1</sup>, Kovshun Y.V.<sup>1</sup>, Strusova N.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> FSBI «The Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex» of the Ministry of Public Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> SEI HPE «Moscow State Medical and Dental University. A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of Russia, Department of Ophthalmology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs» of the Ministry of Public Health of Russia, Moscow, Russian Federation

**Aim** was to evaluate clinical results of donor corneal graft survival in high-risk recipients in co-transplantation of preserved allogenic limbal grafts. **Materials and methods.** Two types of penetrative keratoplasties were carried out in patients with corneal graft opacities and high risk of rejection (n = 69). Co-transplantation of donor cornea and allogenic MMSC-like limbal cells in the form of limbal transplants was carried out in the 1st group (n = 36); in the 2nd group (n = 33) only the cornea was transplanted. **Results.** Observation of the patients during one year after surgery showed that the rate of transparent cornea engraftment increased in the 1st group (86,1 against 69,7% in the 2nd group). The density of endothelial cells was also higher in the 1st group (85,9 against 76,2% in the 2nd group). At the same time, progressive decreasing of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) and increasing of anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-1RA, TGF $\beta$ ) along with higher level of HLA-G5 were revealed in the recipients' tear fluid in the 1st group in comparison to the 2nd group. **Conclusion.** Simultaneous transplantation of preserved limbal grafts with corneal graft in high-risk keratoplasty favors the transparent cornea engraftment, obviously, this is due to immunoregulatory activity of the MMSC-like limbal cells.

*Key words: MMSC-like limbal cells, keratoplasty, corneal transplants, allogenic limbal grafts.*

## ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, непосредственным механизмом неблагоприятного исхода кератопластик (помутнение роговичного трансплантата) служит активация местного врожденного (неспецифического) и адаптивного (специфического) иммунитета, причем в роли индуктора деструктивного иммунного ответа и гибели трансплантата обычно выступают тканевые антигены донорской роговицы, клетки Лангерганса (дендритные клетки) и лейкоциты-пассажиры, пассивно перенесенные с трансплантатом, а также вялотекущее воспаление, часто вирусной этиологии, от которого аллогенная роговица практически ничем не защищена. Традиционно в офтальмологии для профилактики помутнения трансплантата проводят медикаментозную

иммуносупрессивную терапию препаратами из группы глюкокортикоидов и циклоспорина А. Однако местное применение препаратов этих групп ограничено из-за отсутствия «глазных лекарственных форм», а при системном и длительном применении – возникновением ряда нежелательных побочных эффектов. Кроме того, известно, что около 46% лиц в группе кератопластики высокого риска являются абсолютно резистентными к применению как местной, так и системной иммуносупрессивной фармакотерапии [1].

Неудовлетворенность результатами современной медикаментозной иммуносупрессии стимулировала поиск новых методов подавления в организме эффекторных иммунных реакций, в том числе путем активации предсуществующих (филогенетических)

*Борзенко Сергей Анатольевич* – д. м. н., заведующий Центром фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. *Онищенко Нина Андреевна* – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Тонаева Хадиджат Джанхуватовна* – врач-офтальмолог, заведующая Глазным тканевым банком ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. *Кобах Юрий Алексеевич* – к. м. н., заведующий лабораторией трансплантологии и клеточной биологии того же учреждения. *Ковшун Евгения Владимировна* – к. м. н., врач-офтальмолог отдела трансплантологии и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока того же учреждения. *Струсова Наталья Александровна* – к. м. н., старший научный сотрудник научно-педагогического центра того же учреждения.

**Для корреспонденции:** Тонаева Хадиджат Джанхуватовна. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а.

Тел.: 8 (499) 488-84-05; 8 (905) 515-66-11. E-mail: tonxd15@gmail.com.

*Borzenok Sergey Anatolievich* – head of the Center for fundamental and applied biomedical problems FSBI «IRTC «Eye Microsurgery» Acad. S.N. Fedorov» Ministry of Health of Russian; prof. of the Department of Ophthalmology SEI HPE «Moscow State Medical and Dental University. A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation. *Onishchenko Nina Andreevna* – prof., Head of the Cell technology Lab «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Moscow, Russian Federation. *Tonaeva Khadizhat Dzhankhuvatovna* – ophthalmologist, Head of Eye Tissue Bank of FSBI «IRTC «Eye Microsurgery» Acad. S.N. Fedorov» Ministry of Health of Russian. *Komakh Yuri Alekseevich* – Head of the Laboratory of Transplantation and Cell Biology at the same Institute. *Kovshun Evgenia Vladimirovna* – ophthalmologist Department of transplantation and optico-reconstruction surgery anterior segment of the eye at the same Institute. *Strusova Natalia Alexandrovna* – senior research fellow and teaching center at the same institute.

**For correspondence:** Tonaeva Khadizhat Dzhankhuvatovna. Address: Russia, 127486, Moscow, Beskudnikovsky Boulevard, 59a.

Тел.: 8 (499) 488-84-05; 8 (905) 515-66-11. E-mail: tonxd15@gmail.com.

механизмов выработки естественной толерантности с помощью клеточных технологий [2]. Изучение свойств стволовых/прогениторных клеток костного мозга, и прежде всего мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), позволило установить, что они локализованы не только в костном мозге, но распределены по всему организму в виде периваскулярных стромальных элементов [3, 4] и обладают иммуномодулирующими свойствами при воздействии на клетки факторов врожденного и адаптивного иммунитета [5].

Одним из главных свойств ММСК является их низкая иммуногенность: они слабо экспрессируют HLA-молекулы I класса, не экспрессируют HLA-молекулы II класса и костимуляторные молекулы CD40, CD80 и CD86. Именно поэтому ММСК не в состоянии запустить активацию Т-эффекторных клеток и воспаление при аллогенной пересадке, а вместо иммунного ответа они формируют состояние иммунной толерантности, которое сопровождается активацией размножения Т-регуляторных клеток, устранением цитокинового дисбаланса и ингибированием процессов клеточного апоптоза, создающих условия для ускоренной регенерации и приживления аллогенных донорских трансплантатов [6].

В 2002 г. впервые было описано присутствие мезенхимальных стволовых/прогениторных клеток в глубоких слоях лимбальной зоны глазного яблока – в палисадах Фогта. Оказалось, что эти лимбальные клетки обладают фенотипом и свойствами, сходными с ММСК костного мозга, они формируют наружную тканевую нишу глаза и осуществляют регуляцию местного иммунитета, а также процессы физиологической и репаративной регенерации роговицы [7]. Для профилактики лимбальной недостаточности, а также повышения надежности и частоты прозрачного приживления трансплантатов роговицы была предложена сотрансплантация роговицы и лимбальных клеток, а в качестве лимбальных трансплантатов стали использовать как ауто- так и аллотрансплантаты [8]. Применение аллотрансплантатов лимба от доноров-трупов упрощает технику выполнения операции и расширяет возможности заготовки и использования донорского материала. Но вместе с тем присутствие в лимбальной ткани наряду с ММСК-подобными клетками клеток Лангерганса, запускающих эффекторный иммунный ответ, требует длительного применения системной иммуносупрессивной терапии. Предложенный нами способ предварительной длительной органотипической консервации (до 28 суток) лимбальных трансплантатов [9] позволяет не только снизить их иммуногенность в результате элиминации антигенпрезентирующих клеток Лангерганса и лимфоцитов-пассажира, но и активировать имму-

носупрессивные и толерогенные свойства ММСК-подобных клеток лимба.

В настоящей работе представлены результаты сотрансплантации консервированных аллогенных лимбальных трансплантатов при кератопластике высокого риска в клинике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика пациентов

Исследование проведено на 2 группах пациентов ( $n = 69$ ), поступивших на повторную кератопластику в ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, проводимую на основании лицензии на забор, заготовку и трансплантацию трупных донорских тканей глазного яблока, выданной учреждению Минздравом Российской Федерации.

В основной группе ( $n = 36$ ) была выполнена одномоментная пересадка донорской роговицы – сквозная кератопластика (СКП) и аллогенных лимбальных трансплантатов (ЛТ), подвергнутых предварительной органотипической консервации в течение 21–28 суток по разработанному протоколу [9]. В контрольной группе ( $n = 33$ ) выполнялась только СКП.

Поскольку исследование выполнялось только на пациентах группы высокого риска развития отторжения после повторной СКП, то в качестве критерия для отбора пациентов использовался коэффициент прогноза исхода повторной кератопластики, который рассчитывали по уравнению прогноза результата сквозной рекератопластики, учитывающему клинико-anamnestические данные реципиента, результаты индивидуальных цитохимических исследований активности сукцинатдегидрогеназы и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови, а также показатели экспертизы качества жизни [10]. Используемое уравнение позволяет получать 3 варианта прогноза: благоприятный (коэффициент прогноза (Кп) менее 0,39), сомнительный (Кп 0,4–0,6) и неблагоприятный (Кп более 0,61). В наше исследование были отобраны пациенты с сомнительным и неблагоприятным прогнозом. Распределение пациентов из исследуемых групп по результатам проведенного клинико-цитохимического анализа представлено в таблице 1.

Для повышения надежности результатов планируемого оперативного вмешательства и уравнивания исходного состояния всем пациентам ( $n = 69$ ) перед операцией назначали курс корригирующей метаболической терапии комплексом препаратов (кофакторов и субстратов метаболических процессов), в ряде случаев повторно ( $n = 17$ ).

Таблица 1

**Прогнозирование исхода повторной кератопластики по результатам клиничко-цитохимического анализа пациентов**

Группа	«Сомнительный» прогноз (Кп 0,41–0,6)	«Неблагоприятный» прогноз (Кп ≥ 0,61)
Основная (n = 36)	25 (69%)	11 (31%)
Контрольная (n = 33)	24 (73%)	9 (27%)

Дата операции определялась после достижения благоприятного коэффициента прогноза (Кп 0,39 и ниже), свидетельствующего о положительном прогнозе биологического результата повторной СКП.

Распределение пациентов по полу, возрасту, этиологии бельма и количеству ранее выполненных кератопластик в сравниваемых группах было равноценным и представлено в табл. 2.

К моменту повторного обращения многим проводились комбинированные операции на базе СКП: у 29 реципиентов была выполнена СКП + имплантация интраокулярной линзы (42,0%); в 15 наблюдениях – СКП + антиглаукоматозная операция (21,7%) у 1 пациента – СКП + пластика радужки (1,4%); кроме того, у 8 пациентов (11,6%) была выполнена 1 СКП на парном глазу.

**Техника предоперационной подготовки лимбальных трансплантатов (ЛТ)**

Предоперационная подготовка ЛТ производилась по разработанному нами протоколу. Протокол включал хирургическое выделение (заготовку) лимбальных образцов из донорских глаз в сроки до 18 часов после смерти донора по разработанной нами технике [9]. Техника позволяет полу-

чить 5–6 ЛТ от 1 глазного яблока (соответственно, 10–12 от одного донора) в виде полосок ткани длиной до 8 мм, шириной до 2 мм и толщиной до 0,4–0,5 мм. Микро- и макроскопическая характеристика ЛТ представлена на рисунках 1 и 2. Полученные ЛТ затем подвергали органотипической консервации в течение 21–28 суток в среде Борзенка–Мороз, разрешенной для клинического применения.

Однородность клеточного состава и ММСК-подобный фенотип пролиферирующих клеток ЛТ, подвергнутых нормотермической консервации, были подтверждены методом иммунофенотипирования на проточном цитофлуориметре «FC500» (Beckman Coulter, США) с помощью программы «СХР analysis» (табл. 3).

**Техника выполнения сотрансплантации донорской роговицы и аллогенных лимбальных трансплантатов**

В основной группе трансплантацию лимбальных фрагментов выполняли после завершения трансплантации роговицы. Операция состояла из следующих основных этапов:

- 1) фиксация кольца Флеринга к эписклере глазного яблока 4 швами 6-0 CoatedVicrylPolyag lactin 45 см Violetbraidedabsorbable Игла 8 мм 1/4 spatula;
- 2) последовательная сквозная трепанация роговицы реципиента и консервированной донорской роговицы трепаном диаметром 7,5 или 8,0 мм;
- 3) трансплантат роговицы уложен в подготовленное ложе в роговице реципиента, фиксирован 4 узловыми и непрерывными или узловыми погружными швами 10-0 Nylon 30 см BlackMonofilament Игла 6 мм 3/8 sidecut;

Таблица 2

**Распределение пациентов по демографическим и анамнестическим характеристикам заболевания роговицы**

Клиничко-анамнестические параметры	Реципиенты основной группы (n = 36)	Реципиенты контрольной группы (n = 33)
Возраст	56,5 ± 20,3	57,9 ± 18,7
Пол:		
мужской	22	18
женский	14	15
Количество кератопластик:		
1	3	3
2	24	24
3	8	6
4	1	–
Показания к первичной кератопластике:		
– буллезная кератопатия	17	15
– дистрофия роговицы	5	6
– посттравматический рубец	3	2
– ожог	3	3
– язва (фистула)	6	6
– кератоконус	2	1

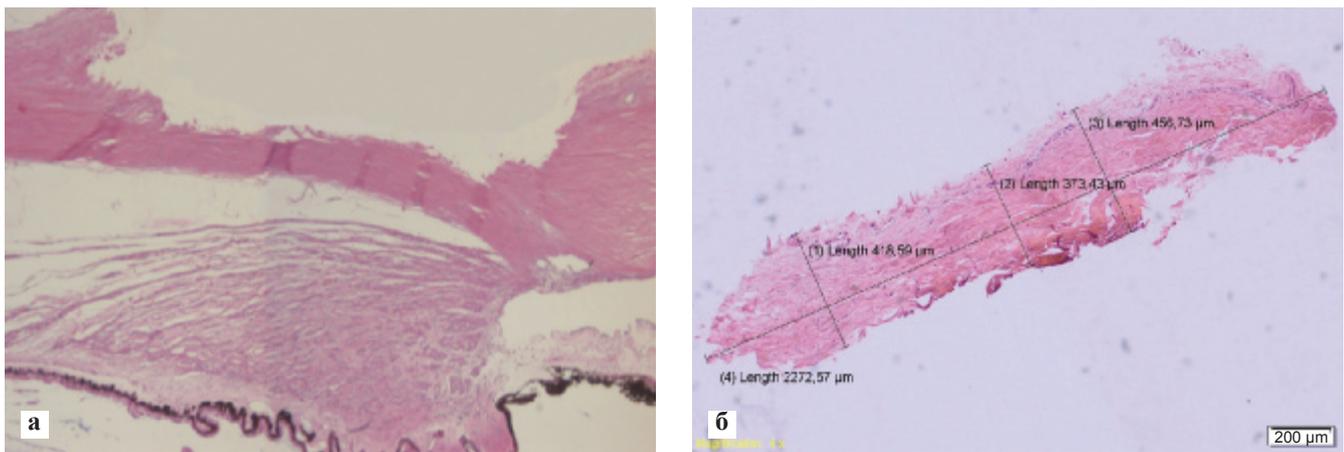


Рис. 1. Гистологические препараты глазного яблока донора-группа: а – участок склеры после иссечения лимбального трансплантата, продольный срез; б – лимбальный трансплантат с линейными размерами, поперечный срез. СМ, гематоксилин-эозин, ×50

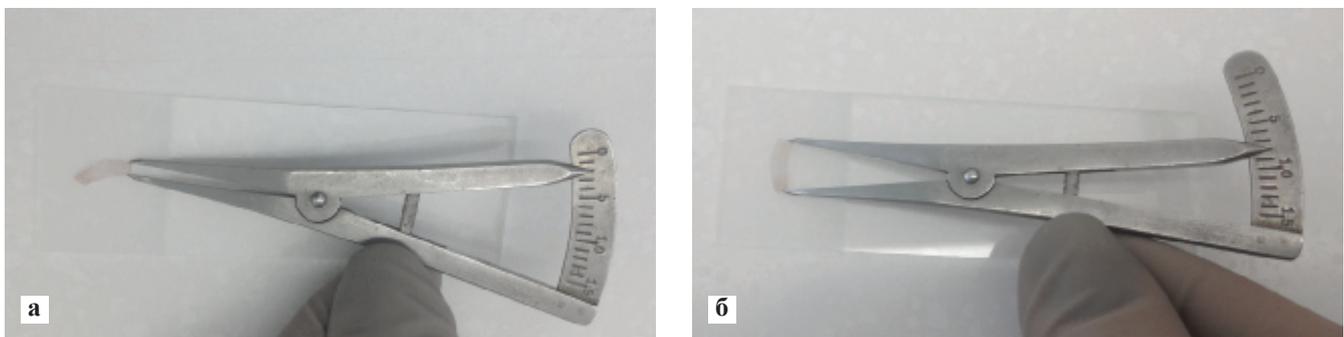


Рис. 2. Фото лимбального трансплантата: а – измерение ширины, мм; б – измерение длины, мм

Таблица 3

**Фенотипический состав клеток лимбального трансплантата на 28-е сутки органотипической консервации в исследуемых средах (%)**

Анализируемые маркеры	В среде Борзенка–Мороз	В стандартной культуральной среде	Клетки-мишени
CD14+, CD45+	9,540	3,180	
CD14+, CD45	0,260	0,200	
CD14-, CD45+	5,980	4,260	
CD14-, CD45-	84,220	92,360	
CD14+	0,680	3,980	Моноциты
CD45+	16,620	8,420	Лейкоциты
CD105+, CD11b+	4,429	3,951	
CD105+, CD11b-	95,291	95,981	ММСК
CD105-, CD11b+	0	0	
CD105-, CD11b-	0,281	0,069	
CD11b+	5,768	5,321	Лейкоциты
CD105+	99,741	99,954	ММСК
CD90+	98,883	99,906	ММСК
CD19+	3,890	1,685	В-лимфоциты
HLA-G +	88,321	93,030	
IgG-neg cont	0,186	0,092	Аутофлуоресценция

4) бульбарная конъюнктура в зоне лимба надрезана на 3, 9 и 12 часах и тупо отслоена от эписклеры, в образованные тоннели вводились аллогенные лимбальные трансплантаты с соблюдением то-

пографической ориентированности, на разрезы наложено по одному узловому шву;  
5) удалены узловые швы и фиксирующее кольцо Флеминга;

- 6) субконъюнктивально проведена инъекция 0,3 мл 0,01% дексазона и 0,3 мл 4% гентамицина;
- 7) наложена мягкая контактная линза – «ACUVUE 2 Johnson&Johnson» (диаметр 14,2 мм, радиус кривизны 8,3 мм) и монокулярная асептическая повязка.

Выполнение предложенной техники сотрансплантации лимбальных фрагментов при СКП позволило минимизировать возникновение в послеоперационном периоде асептической воспалительной реакции.

Пациенты основной и контрольной групп до и после операции получали традиционное медикаментозное лечение, разработанное и принятое в отделе трансплантологии и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока, включающее: в инстилляциях – антибактериальные препараты (тобрекс, ципромед), стероидные препараты (0,1% раствор дексаметазона), корнеопротекторы (баларпан, 20% желе актовегина, корнергель, солкосерил) и слезозаменители (систейн, хилокомод); парабульбарные инъекции дексаметазона; внутривенные инъекции дексаметазона по 1 мл № 3.

После выписки пациента на амбулаторное лечение продолжали антибактериальную терапию (инстилляцией тобрекса и ципромед) до 6 недель, местную стероидную терапию (0,1% раствор дексаметазона) продолжали в течение 8 недель по схеме (убывание). Инстилляцией заменителей слезной жидкости, средства, улучшающие регенерацию роговицы (баларпан, корнергель, актовегин, хило-комод), продолжали до 10–12 месяцев после операции.

Следует отметить, что ни в контрольной, ни в основной группах иммуносупрессивная терапия препаратами циклоспорина А не проводилась.

### Методы оценки результатов кератопластики

1. Оценка степени выраженности воспалительных реакций в раннем послеоперационном периоде, которые в значительной степени обусловлены операционной травмой, проводилась по классификации Э.В. Егоровой и Э.И. Захаровой (1974) [11], согласно которой ранние воспалительные реакции глаза имеют 4 степени тяжести.

2. Клиническую оценку результатов сквозной кератопластики (прозрачное приживление или помутнение роговицы) проводили в течение 1 года методом биомикроскопии, используя щелевую лампу («Orpton», Германия).

Поскольку прозрачное приживление трансплантата роговицы напрямую зависит от его эндотелиальных клеток (ЭК) (их способности обеспечивать нормальную гидратацию, транспортную или насосные функции), то динамическое измерение

плотности ЭК позволяет получить количественные данные о сохранности ЭК и прогнозировать исход кератопластики [13]. Плотность ЭК в трансплантатах роговицы после кератопластики измеряли с помощью бесконтактного эндотелиального микроскопа (Торсон, SP-1000, Япония), путем автоматического подсчета клеток в единице площади.

3. Цитокиновый статус – провоспалительные (IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) и противовоспалительные (IL-10, IL-1RA, TGF $\beta$ ) цитокины и HLA-G5 в слезной жидкости – исследовали с целью определения способности консервированных аллогенных ЛТ проявлять при сотрансплантации свои толерогенные и иммуномодулирующие свойства, а также ингибировать процессы апоптоза ЭК и способствовать прозрачному приживлению роговицы. Цитокины и HLA-G5 определяли методом твердофазного ИФА с использованием отечественных наборов (ОО «Цитокин», Санкт-Петербург) и моноклональных антител HLA-G5 (ab 76869, Abcam, UK).

Результаты морфометрического подсчета клеток и определения содержания цитокинов были подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica 6.0 с использованием t-критерия по Стьюденту, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка выраженности воспалительной реакции в глазу по классификации Э.В. Егоровой и Э.И. Захаровой [11] на ранних сроках после сквозной кератопластики (1–4-е сутки) в контрольной и основной группах не выявила достоверных различий между этими группами (табл. 4).

Таблица 4

**Выраженность ранней послеоперационной воспалительной реакции в основной и контрольной группах пациентов с повторными СКП**

Степень операционной травмы	Основная группа (СКП+ЛТ) (n = 36)	Контрольная группа (СКП) (n = 33)
I	22 (61,1%)	20 (60,6%)
II	14 (38,9%)	13 (39,4%)

Степень послеоперационной воспалительной реакции в группах исследования была незначительной (I–II), и несмотря на расширенную интраоперационную рану в основной группе, связанную с подсадкой ЛТ, развитие воспалительной реакции не было более выраженным и не встречалось чаще. Выраженных и тяжелых воспалительных реакций (III–IV степени) у пациентов в обеих группах не отмечалось.

Клиническая оценка исхода СКП выполнялась по биологическому результату приживления трансплантата роговицы в сроки до одного года после операции. Применение для этих целей метода биомикроскопии позволило установить, что прозрачное состояние трансплантата в процессе динамического наблюдения в течение года сохранялось у 31 (86,1%) из 36 реципиентов основной группы, тогда как в контрольной группе – только у 23 из 33 (69,7%). При этом помутнение трансплантата в основной группе зафиксировано у двух реципиентов на сроке 6 месяцев и у трех – к 12 месяцам наблюдения, в то время как в контрольной группе у двух реципиентов трансплантат помутнел уже к 3-му месяцу наблюдения, у трех – к 6 месяцам и еще у пяти – к концу года наблюдения (табл. 5).

Таким образом, наше исследование показало, что доля прозрачного приживления трансплантатов роговицы в основной группе была выше – 86,1% по сравнению с 69,7% в контроле, и эта разница составила 16,4%.

Исследование плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) в трансплантатах роговицы также проводилось в течение 1 года. При исходных среднестатистических данных в отобранных донорских роговицах  $2787,5 \pm 3,5$  кл/мм<sup>2</sup> по мере увеличения сроков наблюдения за состоянием роговицы после трансплантации потеря ЭК у пациентов в контрольной группе была выше и достигала 23,8% к концу срока наблюдения, тогда как у пациентов в основной группе процесс потери ЭК был менее выраженным и к 12 месяцам составил 14,1%.

Таким образом, более высокий процент прозрачного приживления донорской роговицы в основной группе имел место в условиях сохранения достоверно более высокой плотности ЭК в трансплантатах по сравнению с контролем (отсутствие лимбальной сотрансплантации), и эта разница через 12 месяцев наблюдения составила 9,7%.

Полученные результаты приживления трансплантатов роговицы у пациентов основной группы, которым проводилась СКП+ЛТ, по сравнению с контролем (СКП) коррелируют с динамическим изменением содержания про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости оперированного глаза у пациентов основной и контрольной групп.

Было обнаружено, что при одинаковом содержании провоспалительных цитокинов в слезной жидкости реципиентов до операции и практически равнозначном уровне их на 1, 4 и 7-е сутки после операции к 30-м суткам в основной группе реципиентов (СКП+ЛТ) происходит постепенное снижение их концентрации, а к 90-м суткам содержание исследуемых цитокинов стало достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у реципиентов контрольной группы (СКП): IL-6 ( $64,6 \pm 10,8$  и  $130,7 \pm 6,5$  пг/мл), IFN $\gamma$  ( $87,1 \pm 16,3$  и  $169,4 \pm 20,9$  пг/мл) и TNF $\alpha$  ( $27,2 \pm 3,4$  и  $47,6 \pm 6,5$  пг/мл) соответственно.

При динамическом изучении содержания противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости нами было установлено постепенное увеличение их концентрации в группе реципиентов с сотрансплантацией (СКП+ЛТ), в то время как в контрольной группе (СКП) их уровень оставался достоверно

Таблица 5

**Результаты приживления роговицы после сквозной кератопластики в группах пациентов в течение 12 месяцев наблюдения**

Группы	Исход приживления трансплантатов роговиц	Количество оперированных глаз		
		Срок развития реакции несовместимости		
		3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Основная (n = 36)	Прозрачный	36 (100%)	34 (94,4%)	31 (86,1%)
	Мутный	–	2 (5,6%)	5 (13,9%)
Контрольная (n = 33)	Прозрачный	31 (93,3%)	28 (84,8%)	23 (69,7%)
	Мутный	2 (6,7%)	5 (15,2%)	10 (30,3%)

Таблица 6

**Изменение плотности эндотелиальных клеток в трансплантатах роговицы в группах пациентов за 12 месяцев наблюдения (кл/мм<sup>2</sup>)**

Группы	Исходная ПЭК	Сроки наблюдения			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Основная	$2783,9 \pm 90,9$ (n = 36)	$2621,2 \pm 78,4$ (94,1%) (n = 36)	$2574,0 \pm 91,9$ (92,5%) (n = 36)	$2496,3 \pm 107,9$ (89,7%) (n = 34)	$2391,8 \pm 91,1^*$ (85,9%)* (n = 31)
Контрольная	$2791,0 \pm 85,4$ (n = 33)	$2497,2 \pm 97,8$ (89,5%) (n = 33)	$2389,4 \pm 97,4$ (85,6%) (n = 31)	$2245,2 \pm 99,8$ (80,4%) (n = 28)	$2128,2 \pm 98,7$ (76,2%) (n = 23)

Примечание. \* – различия достоверны по сравнению с контролем на том же сроке наблюдения,  $p < 0,05$ .

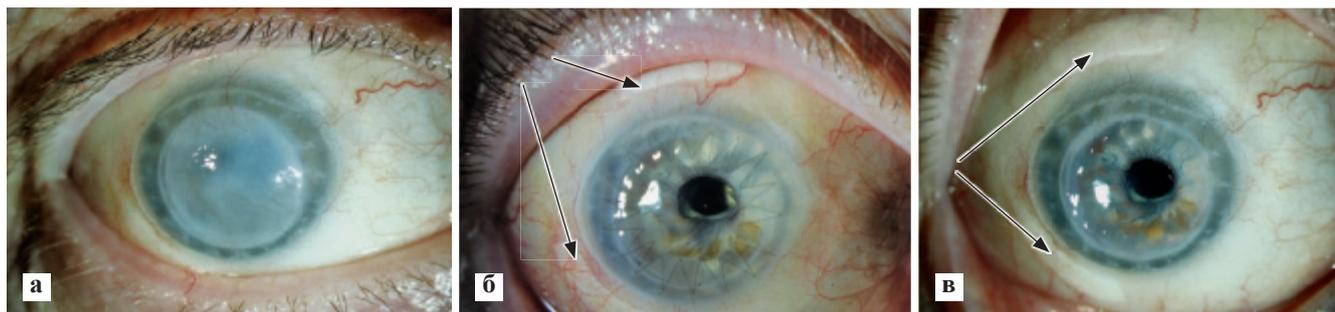


Рис. 3. Клинический пример прозрачного приживления трансплантата роговицы при сотрансплантации с лимбальными трансплантатами при кератопластике высокого риска. Состояние правого глаза пациентки Г., 67 лет: а – до операции; б – через 3 месяца после операции; в – через 12 месяцев после операции

низким, и к 90-м суткам наблюдения их соотношение составляло для TGFβ  $259,1 \pm 19,4$  и  $106,4 \pm 15,1$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), для IL-1RA  $816,5 \pm 102,1$  и  $251,4 \pm 48,3$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и для IL-10  $45,6 \pm 4,1$  и  $22,6 \pm 2,3$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Исследование содержания растворимой молекулы толерогенности HLA-G5 в слезной жидкости реципиентов обеих групп при исходном равнозначном уровне  $38,5 \pm 2,7$  нг/мл в группе СКП+ЛТ и  $39,2 \pm 2,4$  нг/мл в контроле (СКП) показало увеличение концентрации к 90-м суткам наблюдения в группе реципиентов с сотрансплантацией по сравнению с группой СКП –  $89,4 \pm 7,4$  нг/мл и  $38,7 \pm 6,2$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Ниже мы приводим клинический пример прозрачного приживления роговицы при сотрансплантации с лимбальными трансплантатами у пациентки с кератопластикой высокого риска (рис. 3).

### Пример 1

Пациентка Г., 67 лет. Диагноз: OD (правый глаз) – истинное приживление кератотрансплантата, с законченным процессом ремоделирования, но с тотальным помутнением всех слоев, артифакция. Из анамнеза: OD – буллезная кератопатия; 2009 г. – сквозная кератопластика OD; 2011 г. – помутнение трансплантата роговицы OD.

Операция: OD – одномоментная сквозная кератопластика и трансплантация аллогенных лимбальных фрагментов, прошедших стадию органотипической консервации по разработанному протоколу. Трансплантировано 2 лимбальных фрагмента (показаны стрелками)

VisOD до операции = 0,01 не корригирует.

VisOD через 12 мес после операции = с коррекцией 0,8.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов клинической сотрансплантации роговицы и лимбальных клеток при

кератопластике высокого риска позволяет прийти к заключению, что подвергнутые длительной органотипической консервации до 21–28 суток ЛТ сохраняют свою жизнеспособность и после трансплантации, так как проявляют местную иммунорегуляторную активность. По нашему мнению, подавление местных эффекторных иммунных реакций при сотрансплантации донорских роговиц с ЛТ создает благоприятные условия для восстановления трофики в трансплантате роговицы и ингибирования процессов клеточного апоптоза.

Следствием иммунорегуляторного воздействия ЛТ становится повышение через год после операции доли наблюдений прозрачного приживления роговиц до 86,1% вместо 69,7% в контроле и сохранение к этому сроку более высокой плотности эндотелиальных клеток в трансплантатах роговиц по сравнению с исходным уровнем: 85,9% вместо 76,2% в контроле.

Полученные результаты позволяют признать, что одномоментная пересадка кератотрансплантата и консервированных ЛТ повышает качество и увеличивает сроки прозрачного приживления трансплантатов роговицы, по-видимому, за счет реализации иммунорегуляторной активности ММСК-подобных клеток лимба, способствующей изменению местного провоспалительного иммунного ответа на противовоспалительный.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Борзенко С.А., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. Индукция локальной иммунной толерантности с помощью лимбальной сотрансплантации при кератопластике высокого риска (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2011; 2: 85–88. Borzenok S.A., Tonaeva Kh.D., Onishchenko N.A., Komakh Y.A. Limbal co-transplantation in case of high risk keratoplasty as a method of local immune tolerance induction (review). *Ophthalmosurgery*. 2011; 2: 85–88 (in rus).
2. Salama A.D., Womer K.L., Sayegh M.H. Clinical Transplantation Tolerance: Many Rivers to Cross. *Journal of Immunology*. 2007; 178: 5419–5423.

3. Crisan M., Yap S., Casteilla L., Chen C.W., Corselli M., Park T.S., Andriolo G., Sun B., Zheng B., Zhang L., Norotte C, Teng P.N., Traas J., Schugar R., Deasy B.M., Badyrak S., Buhring H.J., Giacobino J.P., Lazzari L., Huard J., Peault B.A. Perivascular Origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs. *Cell Stem Cell*. 2008; 3: 301–313.
4. Caplan A.I. All MSCs Are Pericytes? *Cell Stem Cell*. 2008; 3: 229–230.
5. Климович В.Б. Стволовые клетки как иммуномодуляторы при использовании клеточных технологий. *Клеточные технологии для регенеративной медицины*; под ред. Г.П. Пинаева, М.С. Богданова, А.М. Кольцовой. СПб.: Изд-во Политехнического ун-та, 2011: 62–86.  
Klimovitch V.B. The stem cells as immunomodulators using cellular technology. *Cell Technologies for Regenerative Medicine*, Ed. Pinaev G.P., Bogdanov M.S., Kol'tsova A. St. Petersburg: Publishing House of the Polytechnic University Press, 2011; 62–86 (in rus).
6. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005; 105: 1815–1822.
7. Grueterich M., Scheffer C., Tseng G. Human Limbal Progenitor Cells Expanded on Intact Amniotic Membrane ex vivo. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 783–790.
8. Dua H.S., Azuara-Blanco A.A. Allolimbal transplantation in patients with limbal stem cell deficiency. *Br. J. Ophthalmol*. 1999; 83: 414–419.
9. Борзенко С.А., Малюгин Б.Э., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А., Ковшун Е.В. Способ выделения и органотипического культивирования аллогенного лимбального трансплантата. Патент РФ № 2475218 от 20.02.2013 г.  
Borzenok S.A., Malyugin B.E., Tonaeva Kh.D., Onishchenko N.A., Komakh Y.A., Kovshun E.V. A method for isolating and culturing organotypic allogeneic limbal transplant. Patent RF № 2475218 from 20.02.2013 (in rus).
10. Нарциссов П.П. Прогностические возможности клинической цитохимии. *Советская педиатрия (ежегодные публикации об исследованиях советских авторов)*. М.: Медицина, 1983: 269–274.  
Nartsissov R.P. The prognostic value of clinical cytochemistry. *Soviet pediatrics (annual publication of studies by Soviet authors)*. М.: Medical, 1983: 269–274 (in rus).
11. Егорова Э.В., Захарова Э.И. Профилактика и борьба с осложнениями в раннем послеоперационном периоде после экстракции катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. *Опτικο-реконструктивные операции и аллопластика в офтальмологии: Научные труды*. М., 1974: 52–60.  
Egorova E.V., Zakharova E.I. Prevention and management of complications in the early postoperative period after cataract extraction with intraocular lens implantation. *Fiber-reconstructive surgery and ophthalmology alloplastica: Proceedings*. М., 1974: 52–60 (in rus).
12. Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J. Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. 2<sup>nd</sup> Edition, Elsevier-Mosby. 2005; 1: 1409.

Статья поступила в редакцию 9.01.2014 г.

# СЕЛЕКТИВНАЯ АДСОРБЦИЯ ЭНДОТОКСИНА В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С УРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Крстич М., Зул'карнаев А.Б.*

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

**Цель.** Лечение уrosepsis у больных после трансплантации почки представляет собой крайне сложную задачу. В настоящее время перспективным методом лечения является селективная адсорбция эндотоксина. Работы, посвященные изучению эффективности этого метода у реципиентов почечного трансплантата, крайне редки. **Материалы и методы.** В исследование включены 94 реципиента: 54 составили проспективную основную группу, а 40 – ретроспективную группу сравнения. У каждого пациента основной группы мы провели 2 сеанса селективной адсорбции эндотоксина. У пациентов группы сравнения сорбция эндотоксина не проводилась. Исследовали динамику баллов по шкале APACHE II, концентрацию ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , прокальцитонина и эндотоксина. **Результаты.** В результате проведения сорбции эндотоксина у пациентов основной группы отмечено более выраженное снижение количества баллов APACHE II, чем у больных группы сравнения. Сорбция эндотоксина у больных основной группы привела к выраженному снижению активности системной воспалительной реакции, что нашло отражение в снижении концентрации провоспалительных цитокинов и прокальцитонина. Применение сорбции эндотоксина привело к значительному увеличению выживаемости больных основной группы. **Заключение.** Сорбция эндотоксина является высокоэффективной и безопасной процедурой, воздействующей на патогенез сепсиса. Применение этой процедуры позволяет значительно улучшить состояние больных и повысить выживаемость.

*Ключевые слова: селективная адсорбция, гнойно-септические осложнения после трансплантации почки, урологические заболевания.*

## ENDOTOXIN ADSORPTION IN TREATMENT OF SELECTIVE SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH UROLOGICAL DISEASES AFTER RENAL TRANSPLANTATION

*Krstic M., Zul'karnaev A.B.*

Government Budget Health Institution of Moscow region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Moscow, Russian Federation

**Aim.** Treatment of urosepsis in patients after renal transplantation is very difficult. Currently selective endotoxin adsorption is a perspective method of treatment. Works devoted to the study of the effectiveness of this method in patients with renal transplant are extremely rare. **Materials and methods.** 94 recipients were included in study: 54 in prospective main group and 40 – in retrospective comparison group. For each patient of the main group we performed 2 sessions of selective endotoxin adsorption. Patients of comparison group were not treated with sorption of endotoxin. We investigated the dynamics of APACHE II score, the concentration of IL-6, IL-8, TNF-alpha, procalcitonin and endotoxin. **Results.** As a result of endotoxin adsorption there was noted more pronounced decrease in the APACHE II score in patients of the main group, than in the comparison group. There was a decrease in activity of the systemic inflammatory response, and that was reflected in the decrease in the concentration of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients of the main group. Application of endotoxin adsorption resulted in a significant increase in survival in patients of the main group. **Conclusion.** Sorption of endotoxin is very effective and safe procedure that affects the pathogenesis of sepsis. Application of this procedure can significantly improve the condition of patients and survival.

*Key words: selective adsorption, purulent-septic complications after kidney transplantation, urological diseases.*

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие сепсиса у пациентов с урологическими заболеваниями после трансплантации почки (ТП) является серьезным осложнением, летальность при котором достигает 70–76% [1, 4]. Лечение инфекций у реципиентов почечного аллотрансплантата представляет собой крайне сложную задачу в силу многих причин: нарушение иммунного статуса больных в результате применения комплексной иммуносупрессивной терапии, широкий спектр патогенных и условно-патогенных возбудителей, которые могут стать причиной развития септических состояний; полирезистентность бактерий к современным антибактериальным препаратам и др. Указанные особенности создают предпосылки к стремительному развитию инфекционного процесса с выраженной отрицательной динамикой состояния пациентов, а нередко и молниеносному развитию полиорганной недостаточности. Таким образом, огромную роль в подготовке пациентов с урологическими заболеваниями к ТП играет ликвидация всех возможных очагов инфекции [3, 6, 8].

В последние годы появились сообщения об успешном применении селективной адсорбции эндотоксина (САЭ) грамотрицательных бактерий при сепсисе различной этиологии. Имеющиеся в мировой литературе публикации позволяют констатировать высокую эффективность САЭ и отсутствие побочных нежелательных явлений при хирургическом сепсисе [1, 5, 9–11]. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что применение САЭ позволяет не только успешно бороться с возникающими септическими осложнениями, но и добиться значительного повышения показателей ранней и поздней выживаемости [1, 7, 11–14]. Вместе с тем вопросам применения САЭ при гнойно-септических осложнениях после ТП посвящены единичные исследования, что и явилось основанием для выполнения настоящей работы.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения селективной адсорбции эндотоксина

при лечении гнойно-септических осложнений у реципиентов почечного трансплантата с урологическими заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено открытое одноцентровое исследование, в которое были включены 94 пациента с урологическими заболеваниями, гнойно-септическими осложнениями и сепсисом урологической этиологии. Диагноз сепсиса устанавливался в соответствии с современной классификацией на основе наличия очага инфекции и двух или более признаков системной воспалительной реакции.

Были сформированы две группы пациентов. Основная группа была составлена проспективно, в нее включены 54 пациента, находившиеся на лечении в хирургическом отделении трансплантологии и диализа и хирургическом отделении гемокоррекции ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», а также в стационарах Московской области в 2008–2012 гг. Группа сравнения была сформирована ретроспективно и состояла из 40 пациентов. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом.

У больных как в основной, так и в группе сравнения причинами развития инфекционных осложнений были необструктивный или (реже) обструктивный пиелонефрит трансплантата, экставазация мочи вследствие несостоятельности неоуретероцистоанастомоза или некроза мочеточника трансплантата, поликистоз собственных почек, апостематоз трансплантата, острый гнойный простатит. Медиана срока после трансплантации составила 5 месяцев (3; 25) в основной и 7 (4; 29) в группе сравнения.

У всех больных была выявлена грамотрицательная и смешанная флора, причем грамотрицательные бактерии в посевах крови были обнаружены у 28 пациентов (30%): у 16 пациентов (30%) из основной и у 12 (30%) – из группы сравнения. Бактериальные возбудители в моче обнаружены у 90 паци-

---

*Крстич Миролjub* – к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения органного донорства отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация. *Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – к. м. н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института.

**Для корреспонденции:** Крстич Миролjub. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6.

Тел.: +7-926-284-04-59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru

*Krstic Miroljub* – senior research fellow of the surgical department of organ donation of transplantation, nephrology and surgical blood correction division, Moscow Regional Research Clinical Institute name after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation. *Zul'karnaev Aleksey Batorygaraevich* – associate professor of transplantation, nephrology and surgical blood correction department at the same institute.

**For correspondence:** Krstic Miroljub. Address: 129110, Moscow, Shchepkina St., 61/2, Building 6.

Tel. +7-926-284-04-59. E-mail: dolce-vita07@mail.ru.

ентов (96%): у 52 (97%) из основной и у 38 (95%) из группы сравнения.

Грамположительные бактерии, выявленные в четверти посевов, находились в различных ассоциациях с грамотрицательными возбудителями. Наиболее часто встречаемыми грамотрицательными бактериями были *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*; грамположительными – *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus*.

У всех больных была отмечена системная воспалительная реакция, выражавшаяся в гипертермии (в ряде случаев с гектическим характером), лейкоцитозе, палочкоядерном сдвиге и др. У ряда пациентов отмечено развитие септического шока. Во всех наблюдениях применяли стандартный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии: ингибитор кальциневрина – такролимус или циклоспорин А (концентрацию препаратов контролировали лабораторно), микофенолаты и преднизолон. Основным источником поступления ренальных трансплантатов были трупные доноры.

Исходная тяжесть состояния пациентов, выраженная в баллах АРАСНЕ II, в основной группе составила  $18,6 \pm 4,7$ ; в группе сравнения  $19,2 \pm 4,5$ ; различий между группами не отмечено ( $p = 0,5413$ ).

Длительное применение антибиотиков способствовало формированию выраженной резистентности бактериальных возбудителей как к антибиотикам «первого ряда» – цефалоспорином и фторхинолонам, – так и к карбапенемам, что значительно затрудняло лечение этих пациентов. Сравнимые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, характеру заболеваний, осложнившихся течением сепсиса, а также исходной тяжести состояния и видовому составу микрофлоры.

С целью комплексной оценки влияния САЭ на клиническое состояние пациентов и их летальность мы сопоставили результаты лечения пациентов первой группы (основной) и второй группы (сравнения). У пациентов группы сравнения применялся аналогичный комплекс лечебных мероприятий (антибактериальная терапия, при необходимости – оперативное лечение, интенсивная терапия), за исключением сорбции эндотоксина.

В соответствии с поставленными задачами использовались следующие методики исследования: мониторинг состояния больных основной группы по комплексной шкале оценки тяжести состояния пациентов и прогноза течения заболевания АРАСНЕ II до первой процедуры САЭ, на первые и пятые сутки после второй процедуры, что соответствовало первым, третьим и восьмым суткам лечения у пациентов группы сравнения. Для оценки эффективности процедуры были исследованы концентрации провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора

некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), концентрации эндотоксина и прокальцитонина до первой процедуры, на первые и пятые сутки после второй процедуры. У пациентов группы сравнения данные лабораторные показатели оценивались ретроспективно, поэтому не так системно, что не позволило адекватно сравнить обе группы по указанным лабораторным параметрам. Выживаемость и летальность оценивали на 28-е сутки после проведения сорбции эндотоксина, что соответствовало 31-м суткам лечения у пациентов группы сравнения. Следует отметить, что в отличие от анализа летальности при анализе выживаемости учитывался фактор времени.

Процедура адсорбции эндотоксина проводилась на колонках Тогаумухин РМХ-20R компании Тогау (Япония), представляющих собой адсорбент волокнистой структуры, изготовленный из полимиксина Б, связанного ковалентно с  $\alpha$ -хлороацетоамидеметлированным полистереном и сопряженным с полипропиленовым волокном. Полимиксин Б известен своей способностью нейтрализовать биологическую активность эндотоксина в результате связывания липида А, который является активным центром эндотоксина. Однако попадание полимиксина Б в кровь провоцирует нефротоксичность и нейротоксичность. Картридж Тогаумухин был разработан для адсорбции эндотоксина из крови без освобождения полимиксина Б. Способность к поглощению эндотоксина достаточно высока, так как волокно в картридже при малом диаметре (30–40 мкм) и высокой пористости имеет большую площадь поверхности.

Перед началом процедуры САЭ вводили болюсную дозу гепарина – 3000 ЕД. Постоянная подача гепарина продолжалась через инфузомат из расчета 20 ЕД на 1 кг массы тела больного. Дозу гепарина рассчитывали таким образом, чтобы поддерживать время активированного свертывания на уровне 150–180 с. Мы старались придерживаться скорости кровотока 100 мл/мин, время процедуры составляло 2 часа. У каждого пациента было проведено по две процедуры с интервалом 24 часа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Динамика состояния пациентов

В результате включения САЭ в комплекс лечебных мероприятий у пациентов основной группы отмечена выраженная положительная динамика (по шкале АРАСНЕ II) как на первые ( $p = 0,0012$ ), так и на пятые ( $p < 0,0001$ ) сутки. При этом динамика между первыми и пятыми сутками также была статистически значима ( $p = 0,0039$ ). Риск летального исхода исходно составлял 38,9%, на первые и на пятые сутки – 29,1 и 23,5% соответственно.

Общая динамика состояния пациентов группы сравнения была также положительной. В целом у пациентов этой группы отмечена статистически значимая динамика на пятые сутки ( $p = 0,0068$ ). Динамика между исходным этапом и третьими сутками ( $p = 0,1017$ ), а также третьими и восьмью сутками ( $p = 0,243$ ) была статистически не значима. Исходная тяжесть состояния у этих больных составляла 38,9%, на третьи сутки – 32,2%, на восьмые – 29,1%. Таким образом, в результате применения САЭ у пациентов основной группы индекс АРАСНЕ II (а следовательно, риск летального исхода) снизился более выражено. Исходные статистически значимые различия в тяжести состояния пациентов между группами отсутствовали. При этом на пятые сутки у пациентов основной группы было достигнуто более выраженное снижение индекса АРАСНЕ II, чем в группе сравнения. Суммарная динамика (между исходным этапом и пятыми сутками) также значительно различалась – табл. 1.

Таблица 1  
**Различия в динамике состояния больных обеих групп (n = 94)**

Группа	Этап			
	До <sup>1</sup>	1-е сут/ 3-и сут <sup>1</sup>	5-е сут/ 8-е сут <sup>1</sup>	Суммарно <sup>2</sup>
Основная	21,1 ± 4,3	18,4 ± 4,1	16,04 ± 4,2	4,81 (4,21; 5,39)
Сравнения	20,6 ± 4,1	19,1 ± 4,0	18,02 ± 4,2	2,31 (1,91; 2,7)
p	0,5711	0,4152	0,0155	<0,0001

Примечание. <sup>1</sup> Среднее арифметическое и стандартное отклонение. <sup>2</sup> Разность средних и 95% доверительный интервал

У пациентов основной группы, при лечении которых применялась САЭ, суммарная динамика была наиболее выраженной. Даже у впоследствии умерших пациентов зафиксировано улучшение состояния после проведения сеансов сорбции. Данный факт также можно признать клинически значимым эффектом от процедуры, поскольку даже временное улучшение состояния у больного может позволить выполнить необходимое оперативное вмешательство, например, трансплантатэктомию с целью полной отмены иммуносупрессии.

**Летальность и выживаемость**

Также оценивалась выживаемость пациентов (табл. 2).

Летальность в основной группе составила 31,5%, в группе сравнения – 45%. Таким образом, леталь-

ность снизилась на 13,5%. Различия в летальности не достигли необходимого уровня статистической значимости, вероятно, вследствие недостаточной мощности исследования из-за малого размера выборки ( $p = 0,18$ ). При этом относительный риск летального исхода в основной группе составил 0,7 (0,416; 1,179)<sup>1</sup>.

Таблица 2  
**Летальность среди пациентов**

Группа	Выжили	Умерли	Всего
Основная	37	17	54
Сравнения	22	18	40
Итого	59	35	94

Мы также оценили выживаемость пациентов после ТП, т. е. с учетом фактора времени (рис. 1).

Мы отметили различия в выживаемости, наиболее выраженные и статистически значимые на начальных этапах лечения. Несмотря на статистическую спорность полученных результатов, мы склонны рассматривать выявленные различия как клинически значимые.

У ряда пациентов прогрессирующее течение сепсиса привело к развитию синдрома полиорганной недостаточности. Все больные основной группы, у которых она развилась, умерли, т. е. при развитии этого осложнения селективная адсорбция не уменьшала летальности. Однако в основной группе отмечено статистически значимо меньшее ( $p = 0,01$ ) число пациентов, у которых выявлено прогрессирование сепсиса с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности, при том что исходные различия в тяжести их состояния отсутствовали. Таким образом, при развитии гнойно-септических осложнений и уросепсиса у реципиентов с ренальным трансплантатом снижение летальности при применении сорбции эндотоксина происходит лишь в том случае, когда она используется до разви-

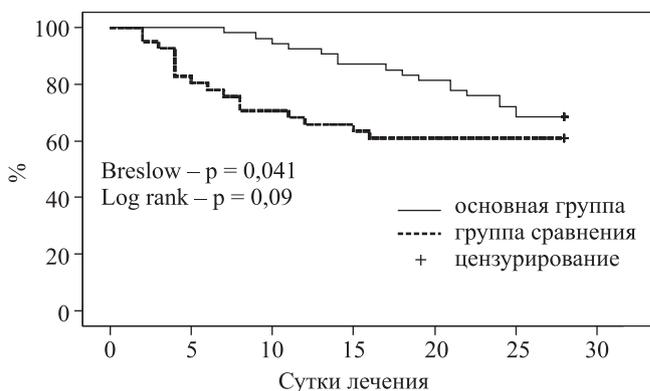


Рис. 1. Выживаемость пациентов

<sup>1</sup> Отношение рисков и 95% доверительный интервал

тия полиорганной недостаточности. При этом САЭ снижает риск развития полиорганной недостаточности практически вдвое: отношение рисков 0,522 (0,315; 0,864).

### Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в крови

Мы проанализировали влияние селективной сорбции эндотоксина на концентрацию провоспалительных цитокинов.

У всех пациентов был зафиксирован значительно повышенный исходный уровень ИЛ-6 (рис. 2). При дисперсионном анализе с повторными измерениями установлено статистически значимое влияние факторов «время», «исход», а также взаимодействие факторов «время–исход» –  $p < 0,001$ . Таким образом, динамика у пациентов статистически значимо различалась на различных этапах лечения, а также у выживших и у умерших. У умерших пациентов зафиксирован статистически значимо более высокий исходный уровень ИЛ-6, чем у умерших, –  $p = 0,034$ . На первые сутки после проведения сорбции эндотоксина произошло выраженное снижение концентрации ИЛ-6, причем у умерших пациентов даже несколько более выраженное. При этом на первые сутки значимые различия между группами отсутствовали ( $p = 0,097$ ). На пятые сутки отмечена разнонаправленная динамика: у умерших пациентов отмечен рост концентрации ИЛ-6, который, тем не менее, не достиг исходного уровня, а у выживших пациентов отмечено продолжение снижения концентрации ИЛ-6. При этом различия между группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Динамика ИЛ-8 была несколько иной (рис. 3).

Исходная концентрация ИЛ-8 также значительно превышала норму. Выявлено статистически значимое влияние фактора «время» ( $p < 0,001$ ) и незначимое влияние фактора «исход» ( $p = 0,633$ ). Влияние взаимодействия факторов «время–исход» также было незначимым ( $p = 0,088$ ). Таким образом, изменения концентрации ИЛ-8 статистически значимы в течение времени, однако различия между подгруппами выживших и умерших пациентов статистически не значимы.

Динамика концентрации ФНОα частично схожа с динамикой концентрации ИЛ-6 (рис. 4).

Исходная концентрация ФНОα у всех пациентов была выше нормы. Влияние как внутригруппового фактора «время», так и межгруппового фактора «исход», а также взаимодействия этих факторов было статистически значимым –  $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$  и  $p = 0,012$  соответственно.

Таким образом, концентрации ФНОα статистически значимо различались как на разных этапах

лечения, так и у умерших и выживших пациентов. Что интересно, в отличие концентрации ИЛ-6 исходные концентрации ФНОα у выживших и умерших пациентов статистически значимо не различались ( $p = 0,717$ ). В первые сутки у всех пациентов отмечено снижение концентрации ФНОα, при этом различия между группами также отсутствовали –  $p = 0,917$ . На пятые сутки различия между группами стали статистически значимы ( $p < 0,001$ ). При этом и у выживших, и у умерших пациентов продолжилось снижение концентрации, однако у выживших пациентов снижение было более выраженным, тогда как у умерших пациентов концентрация ФНОα несколько возросла.

При гнойно-септических осложнениях и уросепсисе у пациентов с урологическими заболеваниями

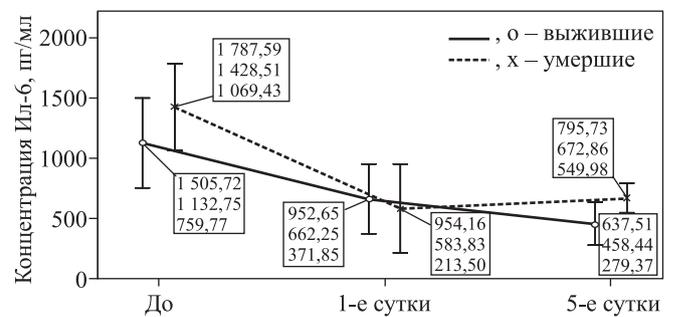


Рис. 2. Динамика ИЛ-6 у пациентов основной группы (среднее и стандартное отклонение)

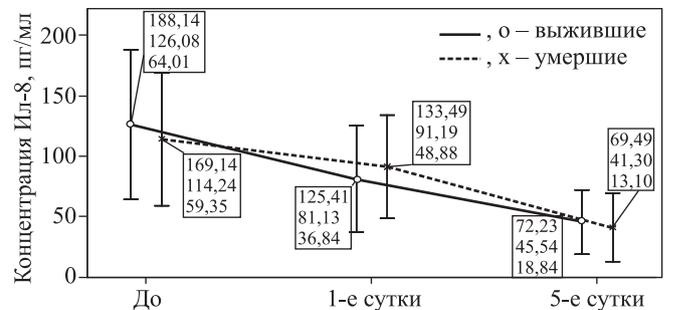


Рис. 3. Динамика ИЛ-8 у пациентов основной группы (среднее и стандартное отклонение)

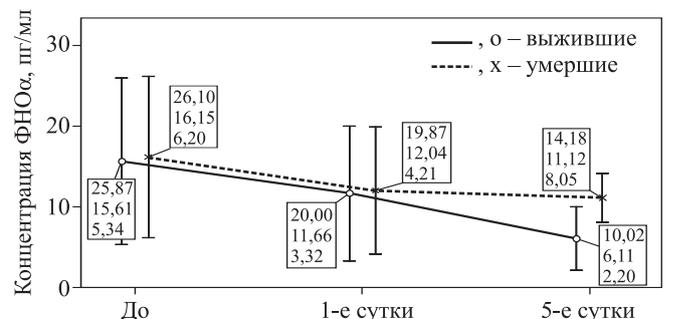


Рис. 4. Динамика ФНОα у пациентов основной группы (среднее и стандартное отклонение)

после ТП снижение концентрации ИЛ-6, ФНОα было более существенным при применении селективной адсорбции эндотоксина. Интересно, что даже у умерших пациентов отмечалось снижение концентрации всех исследуемых провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα.

Таким образом, мы можем заключить, что динамика концентраций ИЛ-6 и ФНОα может быть использована в качестве критерия эффективности селективной сорбции эндотоксина. Эти показатели обладают также прогностической ценностью. Дополнительно установлено, что в отличие от ИЛ-8 и ФНОα исходная концентрация ИЛ-6 также обладает прогностической ценностью.

### Динамика концентрации прокальцитонина в крови

У всех пациентов была развернутая картина гнойно-септических осложнений и уросепсиса, что отражалось в высокой концентрации прокальцитонина в крови. Общая динамика прокальцитонина у выживших пациентов была статистически значимой –  $p = 0,004$  (рис. 5).

Как следует из представленного рисунка, двое пациентов имели крайне низкий уровень прокальцитонина, пятеро – низкий, 21 – средний и 9 – крайне высокий.

На первые сутки в группе выживших отмечено снижение количества пациентов с высокой и крайне высокой концентрацией прокальцитонина и повышение количества пациентов с низкой и очень низкой концентрацией. Динамика на первые сутки была статистически не значимой ( $p = 0,019$ ). Динамика между первыми и пятыми сутками сохранила свои положительные тенденции, однако была также статистически не значимой ( $p = 0,392$ ). По сравнению же с исходным уровнем динамика на пятые сутки была значительной, клинически и статистически высоко значимой ( $p = 0,001$ ).

Динамика у умерших пациентов основной группы была несколько иной – статистически значимой динамики не отмечено –  $p = 0,328$  (рис. 6).

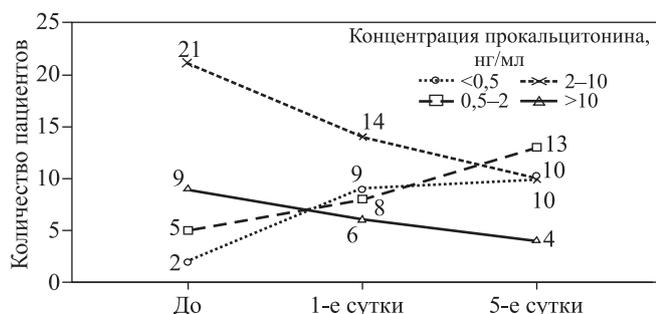


Рис. 5. Динамика прокальцитонина у выживших пациентов основной группы

На исходном этапе концентрация прокальцитонина у всех пациентов с урологическими заболеваниями была больше 0,5 нг/мл. В процессе лечения количество пациентов с высоким уровнем прокальцитонина статистически не значимо снизилось, а с низким уровнем – возросло. Однако не смотря на то что на первые сутки отмечено снижение количества пациентов с концентрацией прокальцитонина >10 нг/мл, к пятым суткам их количество снова возросло до исходного уровня.

На исходном этапе и на первые сутки статистически значимые различия между выжившими умершими отсутствовали ( $p = 0,687$  и  $0,666$  соответственно). На пятые сутки различия стали статистически значимыми ( $p = 0,022$ ).

Наш опыт свидетельствует, что определение концентрации прокальцитонина, а также циркулирующих провоспалительных цитокинов должно быть обязательным и рутинным методом контроля тяжести сепсиса, эффективности проводимой комплексной терапии.

### Динамика концентрации эндотоксина в крови

Мы также проанализировали динамику концентрации эндотоксина в крови у реципиентов почечного трансплантата основной группы (рис. 7).

У всех пациентов был значительно повышен уровень эндотоксина в крови. Влияние фактора «время» было статистически значимо –  $p < 0,001$ , тогда как фактор «исход» и взаимодействие факторов «время–исход» – нет ( $p = 0,088$  и  $p = 0,142$ ). Таким образом, изменение концентрации эндотоксина в течение времени было статистически значимым – в результате сорбции происходило закономерное снижение концентрации эндотоксина. Установлено, что исходная концентрация эндотоксина не обладает прогностической ценностью, так как исходные различия между выжившими и умершими отсутствовали ( $p = 0,285$ ). На первые сутки значимые различия между выжившими также не достигли необходимого уровня статистической значимости

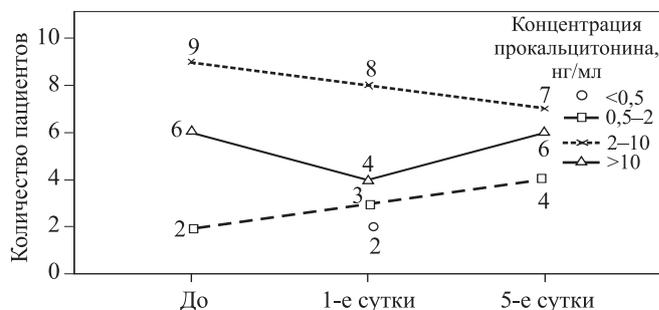


Рис. 6. Динамика прокальцитонина у умерших пациентов основной группы

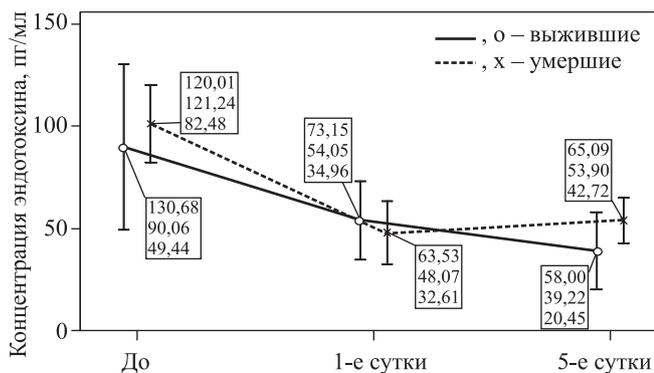


Рис. 7. Динамика эндотоксина у пациентов основной группы (среднее и стандартное отклонение)

( $p = 0,263$ ). На пятые сутки динамика концентрации эндотоксина у выживших и умерших была разнонаправленной – тенденция к росту у умерших и продолжение снижения у выживших пациентов. При этом различия между группами были статистически значимыми ( $p = 0,004$ .)

Таким образом, мы можем заключить, что динамика концентрации эндотоксина отражает непосредственный эффект от процедуры селективной сорбции. При этом данный критерий также обладает прогностической ценностью: если на пятые сутки отмечен рост концентрации эндотоксина, то следует признать проводимую терапию недостаточно эффективной, проанализировать динамику состояния больного и, возможно, провести дополнительный сеанс сорбции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, САЭ является высокоэффективной и патогенетически обоснованной процедурой, которая, селективно устраняя основной начальный фактор патогенеза уросепсиса, позволяет значительно улучшить состояние пациентов. Это наиболее актуально у пациентов после трансплантации почки, поскольку применение широко распространенных неселективных методик экстракорпоральной гемокоррекции и детоксикации – плазмафереза и особенно гемофильтрации – сопряжено с выраженными сложностями обеспечения в крови постоянной концентрации компонентов иммуносупрессии. Неконтролируемое уменьшение концентрации в крови компонентов иммуносупрессии может спровоцировать острое отторжение или активизацию хронической трансплантационной нефропатии. При этом САЭ следует применять в дополнение к общепринятым методам лечения сепсиса. Приведенные выше данные свидетельствуют об информативности шкалы АРАСНЕ II в качестве клинического критерия эффективности процедуры, что позволяет в случае неудачи своевременно направить поиск врача на

выявление несанированного очага инфекции, причин прогрессирования основного заболевания или наличия его нераспознанных осложнений.

Селективная адсорбция эндотоксина является эффективной процедурой и позволяет снизить активность системной воспалительной реакции и системного инфекционного процесса. Применение метода позволяет стабилизировать состояние даже тех пациентов, которые впоследствии умерли от прогрессирования основного заболевания.

Выбранные лабораторные критерии являются, на наш взгляд, весьма объективными и позволяют адекватно, а главное своевременно, оценить эффективность проводимой терапии.

Весьма важной является оценка динамики изменений лабораторных параметров в сопоставлении с динамикой клинического состояния, как на первые, так и на пятые сутки лечения.

Во всех случаях гнойно-септических осложнений, уросепсиса селективная адсорбция эндотоксина должна применяться в дополнение к общепринятым методам лечения, но не в качестве основного метода.

При развитии гнойно-септического осложнения у пациентов с урологическими заболеваниями после ТП в качестве критериев эффективности на первые и пятые сутки от начала комплексной терапии могут быть использованы динамика состояния пациентов по шкале АРАСНЕ II, динамика концентрации ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и прокальцитонина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ватазин А.В., Зул'карнаев А.Б. Влияние селективной адсорбции эндотоксина на эффективную концентрацию альбумина при уросепсисе. Тезисы VII конференции РДО. *Нефрология*. 2011; 13 (3): 336–337. Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B. Effect of selective adsorption of endotoxin on the effective concentration of albumin in patients with urosepsis. Tezisy VII konferencii RDO. *Nefrologija*. 2011; 13 (3): 336–337 (in rus).
2. Волынчик Е.П., Каабак М.М., Большаков Л.В. Инфекционно-воспалительные осложнения у больных с трансплантированной почкой. V Всероссийский съезд трансплантологов. Тезисы докладов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12 (приложение): 93. Volynchik E.P., Kaabak M.M., Bol'shakov L.V. Infectious-inflammatory complications in patients with transplanted kidney. V vserossijskij s#ezd transplantologov. Tezisy dokdadov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2010; 12 (prilozhenie): 93 (in rus).
3. Мойсюк Я.Г., Горбунов В.В., Милосердов И.А. Использование комбинации Зенапакса и Селлсепта после трансплантации почки. Пособие для врачей. М.: НИИТиИО. 2003; 25. Mojsjuk Ja.G., Gorbunov V.V., Miloserdov I.A. Using a combination of CellCept and Zenapaks after kid-

- ney transplantation. Manual for physicians. Moskva: NIITiO. 2003; 25 (in rus).
4. Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербаклова Е.О. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. М.: У никитских ворот, 2010; 296.  
*Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Shherbakova E.O. Infectious complications after kidney transplantation. M.: U nikitskih vorot. 2010; 296 (in rus).*
  5. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87.  
*Horoshilov S.E., Karpun N.A., Polovnikov S.G. Selective hemosorbition endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. Obshchaja reanimatologija. 2009; 5 (6): 83–87 (in rus).*
  6. Bernabeu-Wittel M., Naranjo M., Cisneros J.M. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 3: 173–180.
  7. Casella G., Monti G., Terzi V. Non-conventional therapies in refractory septic shock: clinical experience with Polymyxin B. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (1): 63–67.
  8. Di Landro D., Sarzo G., Marchini F. New immunosuppressive treatment in kidney transplantation. *Clin. Nephrol.* 2000; 4: 23–32.
  9. Kushi H., Miki T., Okamoto K. Early Haemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Critical Care*. 2005; 9: 653–661.
  10. Ohki S., Oshima K., Takeyoshi I. Endotoxin removal with a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge improves cardiopulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.* 2008; 145 (1): 74–79.
  11. Ronco C. The place of early haemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre column in the treatment of sepsis. *Crit. Care*. 2005; 9: 631–633.
  12. Tani T., Hanasawa K., Kodama M. Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 in septic patients. *World J. Surg.* 2001; 25: 660–668.
  13. Tojimbara T., Sato S., Nakajima I. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8: 286–292.
  14. Ueno T., Sugino M., Nemoto H. Effect over time of endotoxin adsorption therapy in sepsis. *Ther. Apher. Dial.* 2005; 9: 128–130.

Статья поступила в редакцию 28.11.2013 г.

## ВЛИЯНИЕ МИКРОСТРУКТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ГИДРОГЕЛЯ НА КУЛЬТУРЫ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кирсанова Л.А.<sup>1</sup>, Баранова Н.В.<sup>1</sup>, Бубенцова Г.Н.<sup>1</sup>, Скалецкая Г.Н.<sup>1</sup>, Перова Н.В.<sup>2</sup>, Севастьянов В.И.<sup>2</sup>, Скалецкий Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория клеточной трансплантации ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Лаборатория тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Изучение влияния микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогеля (биоматрикса) на выживаемость и особенности роста культуры островковых клеток при их совместной инкубации. **Материалы и методы.** В качестве биоматрикса использовали микроструктурированный коллагенсодержащий гидрогель линейного ряда *Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ. Культуры островковых клеток, полученные из поджелудочной железы новорожденных кроликов, засеивали на поверхность биоматрикса, заливали ростовой средой и помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор. Изменения, происходившие с биоматриksom и культурами, фиксировали с помощью инвертированного микроскопа и гистологических исследований, включая иммуногистохимический анализ. **Результаты.** Присутствие микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса при инкубации флоатирующих культур островковых клеток способствовало длительному сохранению их структурной целостности и гормональной активности. Одновременно выявлено формирование культур прогениторных клеток поджелудочной железы, являющихся предшественниками островковых клеток. **Заключение.** Коллагенсодержащий гидрогель оказывает благоприятное действие на формирование и выживание культур островковых клеток и может быть использован в качестве матрикса тканеинженерной конструкции поджелудочной железы.

*Ключевые слова:* культуры островковых клеток поджелудочной железы, микроструктурированный коллагенсодержащий гидрогель.

## INFLUENCE OF MICROSTRUCTURED COLLAGEN HYDROGEL ON PANCREATIC ISLET CELL CULTURES

Kirsanova L.A.<sup>1</sup>, Baranova N.V.<sup>1</sup>, Bubentsova G.N.<sup>1</sup>, Skaletskaya G.N.<sup>1</sup>, Perova N.V.<sup>2</sup>, Sevastianov V.I.<sup>2</sup>, Skaletskiy N.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of cell transplantation («V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs»), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Laboratory of tissue engineering and delivery systems, department of biomedical technologies and tissue engineering, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs»), Moscow, Russian Federation

**Aim.** A study of the influence of microstructured collagen hydrogel (biomatrix) on survival and growth characteristics of islet cell cultures at their co-incubation. **Materials and methods.** As a biomatrix, the microstructured collagen hydrogel of linear series Sphero<sup>®</sup> GEL was used. Islet cell cultures obtained from newborn rabbit pancreas were inoculated onto the biomatrix surface, covered with growth medium, and placed in a CO<sub>2</sub> incubator. Changes occurring with biomatrix and cultures were observed by means of an inverted microscope and histological studies, including immunohistochemical analysis. **Results.** The presence of the microstructured collagen hydrogel matrix during the incubation of floating islet cell cultures promoted long-term preservation of the structural integrity and hormonal activity. Simultaneously the formation of cultures of pancreatic progenitor cells (islet cells precursors) was observed. **Conclusion.** Collagen hydrogel has a favorable effect on the formation and survival of islet cell cultures and can be used as a matrix of a tissue-engineered pancreas construct.

*Key words:* pancreatic islet cell cultures, microstructural collagen hydrogel.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время клеточная трансплантация является одним из наиболее интенсивно развивающихся научных направлений в биологии и медицине. Одновременное наступательное развитие науки о биоматериалах сделало реальной разработку клеточно-инженерных и тканеинженерных конструкций (ТИК) [1]. В качестве тканевого компонента при создании ТИК применяют, как правило, культуры клеток, входящих в состав регенерируемой ткани или являющихся их предшественниками. Помимо клеточной культуры в состав ТИК входит специальный носитель (матрикс, каркас, матрица). Матрикс могут быть выполнены из различных биосовместимых материалов. Большинство из них являются биodeградируемыми, при этом в процессе их резорбции не должны образовываться промежуточные продукты, обладающие токсичностью, резко изменяющие рН среды или ухудшающие рост и дифференцировку клеточной культуры. Клетки полученной культуры наносятся на матрицу, после чего такая трехмерная структура может быть перенесена в биореактор с питательной средой, где инкубируется в течение определенного времени. Другим вариантом создания ТИК может быть наслоение прокультивированных клеток на матрицу, помещенную в культуральный флакон или пробирку с последующим добавлением питательной среды и инкубацией в различных условиях термостата. Проведенные в последние годы исследования показали, что в полной мере качествами, необходимыми для матрицы, входящей в состав ТИК, обладает коллагенсодержащая композиция гетерогенного имплантируемого геля (торговая марка «Сферо®ГЕЛЬ», производитель ЗАО «БИОМИР сервис», Россия).

Коллагенсодержащую композицию гетерогенного имплантируемого геля получают из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения (исключая человека), состоящего из двух компонентов: твердого – микрочастиц из сшитого гидролизата и жидкого – исходного гидролизата, взятых в определенном соотношении [патент РФ на изобретение № 2433828].

Формирование гетерогенной структуры гидрогеля позволило существенно увеличить время его биорезорбции по сравнению с биоимплантатами из коллагена, рассасывающимися в течение 3–4 недели.

*Сферо®ГЕЛЬ* относится к классу биополимерных имплантатов и предназначен для замещения и восполнения объемов мягких тканей, что происходит за счет стимуляции синтеза собственного внеклеточного матрикса жизнеспособными клетками. Так, например, была показана перспективность применения *Сферо®ГЕЛЯ* в качестве биodeградируемого матрикса при создании клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани [2] и клеточно-инженерной конструкции печени [3]. Настоящее исследование посвящено изучению влияния микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса на культуры островковых клеток, что является важным этапом на пути создания ТИК поджелудочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Донорами поджелудочной железы служили 1–3-дневные новорожденные кролики, доставленные из специализированного питомника ФГБУН

---

*Кирсанова Людмила Анфилофьевна* – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной трансплантации отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Баранова Наталья Владимировна* – научный сотрудник той же лаборатории. *Бубенцова Галина Николаевна* – научный сотрудник той же лаборатории. *Скалецкая Галина Николаевна* – научный сотрудник той же лаборатории. *Перова Надежда Викторовна* – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии того же центра. *Севастьянов Виктор Иванович* – д. б. н., профессор, руководитель отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии того же центра. *Скалецкий Николай Николаевич* – д. м. н., заведующий лабораторией клеточной трансплантации отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии того же центра.

**Для корреспонденции:** Скалецкий Николай Николаевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: 8 (499) 190-42-66; 8-903-790-95-39. E-mail: NSkaletsky@mail.ru

*Kirsanova Lyudmila Anfilofievna* – senior research, cell transplantation laboratory, department of biomedical technologies and tissue engineering «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Baranova Natalia Vladimirovna* – research fellow at the same laboratory. *Bubentsova Galina Nikolaevna* – research at the same laboratory. *Skaletskaya Galina Nikolaevna* – research fellow at the same laboratory. *Perova Nadezhda Viktorovna* – leading research fellow, laboratory of tissue engineering and delivery systems, department of biomedical technologies and tissue engineering at the same center. *Sevastianov Viktor Ivanovich* – professor, head of department of biomedical technologies and tissue engineering at the same center. *Skaletskiy Nikolay Nikolaevich* – head of cell transplantation laboratory, department of biomedical technologies and tissue engineering at the same center.

**For correspondence:** Skaletskiy Nikolay Nikolaevich. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya, 1.

Tel.: 8 (499) 190-42-66; 8-903-790-95-39. E-mail: NSkaletsky@mail.ru

«Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА. Культуры островковых клеток (ОК) поджелудочной железы получали с помощью ранее разработанного нами метода [4]. Для проведения опытов использовали оригинальные культуральные пробы конической формы с горизонтальным дном площадью 10 см<sup>2</sup> (фирма TRP, Швейцария). В качестве микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса (МКГМ) использовали специально разработанную для клеточных технологий композицию имплантируемого гетерогенного геля линейного ряда *Сферо*<sup>®</sup>ГЕЛЬ (ЗАО «БИОМИР сервис», Россия), представляющую собой находящийся в шприце стерильный прозрачный, слегка опалесцирующий, вязкий, рН-сбалансированный гидрогель с зернистой структурой. Средний размер микрочастиц – 150 ± 20 мкм, вязкость МКГМ – 62,9 ± 7,9 Па и рН – 6,8 ± 0,1.

Биоматрикс в количестве 2 мл выдавливали из стерильного шприца и равномерно распределяли по дну культуральной пробирки. Затем флотирующую фракцию культуры, сформировавшуюся после 12 суток инкубации 40 измельченных поджелудочных желез новорожденных кроликов, наслаивали на МКГМ, покрывая всю его поверхность. После добавления 7–8 мл ростовой среды 199 (без сыворотки) пробирку помещали в инкубатор с увлажненной атмосферой, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Смена среды проводилась каждые 2–3 дня. Наблюдение за культурой, инкубируемой вместе с биоматриком, проводили в инвертированном микроскопе Nikon Eclipse TS 100 путем ежедневного мониторинга, и значимые изменения фиксировали с помощью цифровой фотокамеры. Для гистологического исследования на определенных сроках совместной инкубации культуры и МКГМ

(7 и 14 дней) материал фиксировали в жидкости Буэна. После рутинной процедуры обезвоживания образцы заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также подвергали иммуногистохимическому окрашиванию по стандартной методике с пероксидазой хрена для выявления основных типов ОК с использованием соответствующих моноклональных антител: antiinsulin и antiglucagon (Sigma). Для выявления протокового эпителия окрашивание препаратов на цитокератин 19 осуществляли с использованием Novocastra Concentrated Peroxidase Detection System (RE 7130-K, Leica Microsystems), следуя инструкции производителя. Предварительно перед окрашиванием депарафинированные срезы подвергали ретривизации инкубацией в 0,1%-ном растворе трипсина при 37 °С в течение 30 минут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К 12-дневному сроку инкубации микрофрагментов поджелудочной железы новорожденных кроликов происходило формирование культуры, которая состояла в основном из флотирующей фракции. Последняя представляла собой плотные островковоподобные структуры, в которых методом иммуногистохимии определялись основные типы ОК – бета-клетки и альфа-клетки (рис. 1, 2). При совместной, достаточно длительной (2 недели) инкубации культур и биоматрикса во флотирующих микрофрагментах не выявлялось выраженных деструктивных изменений, и с помощью иммуногистохимического окрашивания подтверждалось сохранение значительного количества гормонально-активных ОК как на 7-е, так и на 14-е сутки со-

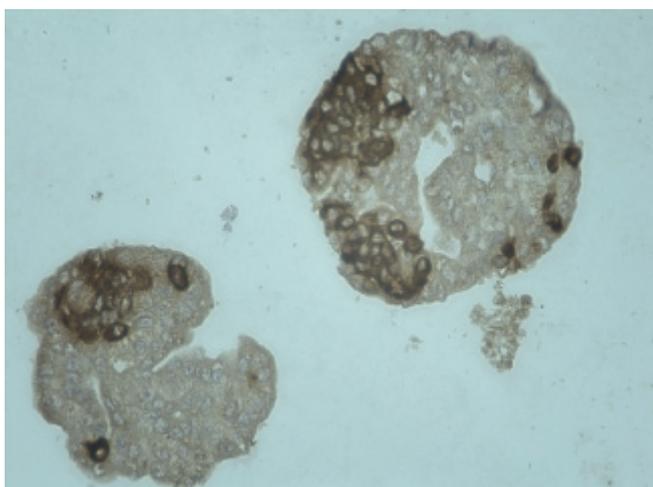


Рис. 1. Флотирующая культура островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов. Иммунопозитивное окрашивание бета-клеток антителами к инсулину. ×400

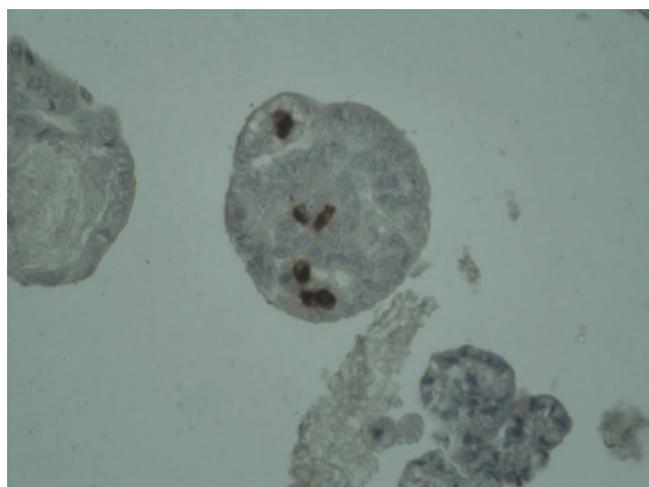


Рис 2. Флотирующая культура островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов. Иммунопозитивное окрашивание альфа-клеток антителами к глюкагону. ×400

культивирования. Это свидетельствовало, по меньшей мере, об отсутствии отрицательного влияния МКГМ на выживаемость и морфофункциональные качества культур ОК. При этом отмечалось прикрепление таких культур к поверхности биоматрикса и их распластывание, которое, вероятно, обеспечивало наилучшие условия для выживания и сохранения функции ОК (рис. 3). Часть флолирующих культур, соединившихся с МГМК, содержали, как показал иммуногистохимический анализ, значительное количество клеток, которые демонстрировали позитивную реакцию при окрашивании антителами к цитокератину 19 – специальному маркеру протокового эпителия (рис. 4). Одновременно в процессе совместной инкубации культур, полученных из поджелудочной железы новорожденных кроликов, с биоматриksom вокруг части

прикрепившихся культур формировались эпителиоподобные однослойные зоны роста (рис. 5, 6). На основании ранее проведенных нами исследований [5] можно с большой долей вероятности предположить, что клетки, входящие в образовавшийся монослой, также происходят из протокового эпителия и являются прогениторными клетками поджелудочной железы, то есть предшественниками ОК. Перспективность использования прогениторных клеток поджелудочной железы подтверждена исследованиями, в которых показано, что отсутствие предшественников ОК в трансплантате приводит к снижению массы бета-клеток [6], в то время как трансплантация островковой ткани, богатой прогениторными клетками, существенно повышает антидиабетический эффект [7]. Важно отметить, что в контрольном опыте инкубации только фло-

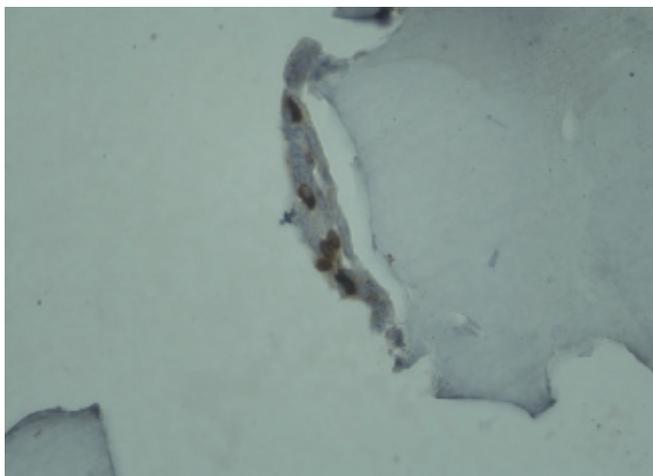


Рис. 3. Прикрепление флолирующей культуры к биоматриксу. Иммунопозитивное окрашивание бета-клеток антителами к инсулину.  $\times 400$

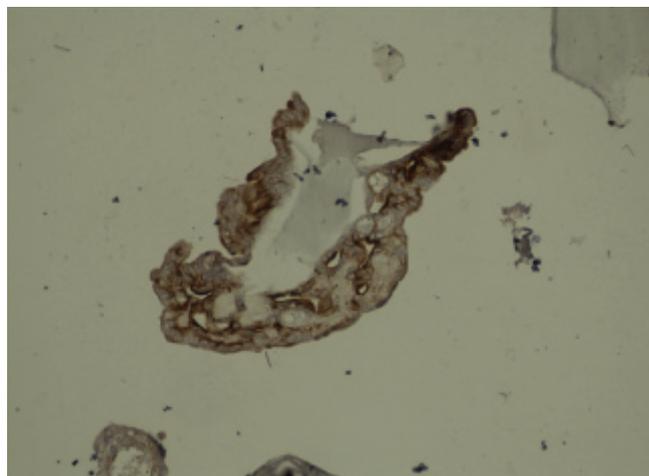


Рис. 4. Культура, прикрепленная к биоматриксу. Иммунопозитивное окрашивание на цитокератин 19.  $\times 200$

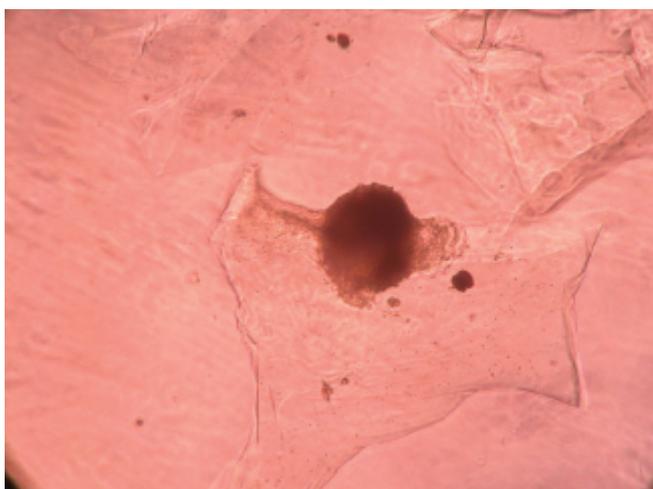


Рис. 5. Прикрепление флолирующей культуры островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов к биоматриксу.  $\times 200$

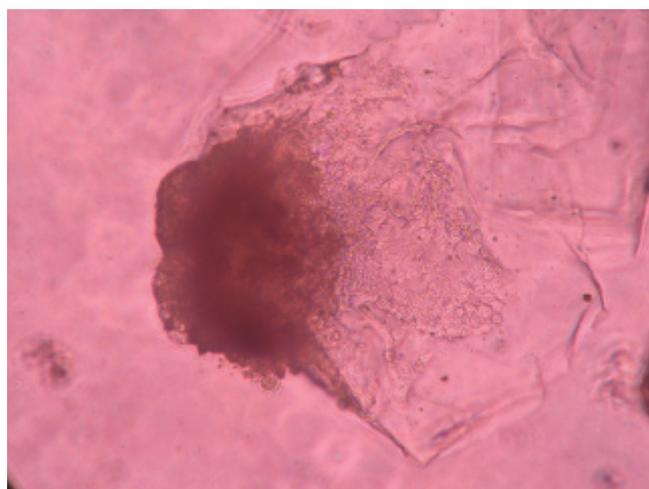


Рис. 6. Формирование однослойной культуры вокруг очага прикрепления флолирующей культуры островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов к биоматриксу.  $\times 400$

тирующих культур поджелудочной железы новорожденных кроликов (без МКГМ) не наблюдалось формирования однослойных зон роста вокруг очагов прикрепления культур ко дну культурального флакона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что присутствие микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса не только не оказывает токсического воздействия, но благоприятно влияет на выживание флотирующих культур, полученных из поджелудочной железы новорожденных кроликов. При этом сохраняются структурные особенности и гормональная способность, характерные для нативных островков поджелудочной железы. Значительная часть флотирующих культур, находящихся в непосредственном контакте с биоматриком, содержат как зрелые ОК, так и прогениторные клетки поджелудочной железы. Кроме того, при совместной инкубации таких культур с биоматриком в бессывороточной ростовой среде происходит формирование однослойных культур, которые, по всей видимости, состоят из прогениторных клеток поджелудочной железы, являющихся, как известно, предшественниками ОК. То, что именно МКГМ оказывает стимулирующее действие на образование этих клеток, доказывает отсутствие формирования однослойных культур при инкубации флотирующих культур в бессывороточной среде без добавления МКГМ. Таким образом, использованный нами биоматрикс способствует длительному сохранению морфофункциональных свойств флотирующих культур, содержащих ОК, а также способствует росту прогениторных клеток поджелудочной железы. Последний факт позволяет надеяться на то, что с помощью микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса можно будет существенно увеличить количество островковых клеток, получаемых из донорской поджелудочной железы, которые могут быть использованы в дальнейшем для трансплантации больным сахарным диабетом. Таким образом, биополимерный гетерогенный коллагенсодержащий гидрогель оказывает благоприятное воздействие на формирование и выживание культур островковых клеток *in vitro* и может быть использован в качестве матрикса тканеинженерной конструкции поджелудочной железы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 13-04-12017 офи\_м и № 13-02-12215 офи\_м.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Биосовместимые материалы (учебное пособие) / Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011; 544.  
Biosovmestimiye materialy (uchebnoye posobie). Editors Sevastianov V.I. and Kirpichnikov M.P. M: MIA, 2011: 544 (in rus).
2. Surguchenko V.A., Ponomareva A.S., Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Skaletskij N.N., Sevastianov V.I. On the possibility of in vitro formation of tissue-engineered construct of cartilage on the basis of cell-engineered construct composed of biopolymer hydrogel matrix and human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Advanced Metals, Ceramics and Composites* (ed. H. Tu, K. Solntsev, R. Zhou), Yunnan Publ. Group Corp., Kunming, China, 2013: 242–245.
3. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Люндуп А.В., Волкова Е.Н., Петраков К.В., Аврамов П.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование). *Вестник РАМН*. 2013; 4: 44–51.  
Gauthier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E., Il'inskiy I.M., Mazhejko N.P., Lyundup A.V., Volkov E.N., Petrakov K.V., Avramov P.V., Perov N.V., Sevastianov V.I. Correction of chronic liver failure in the transplantation of liver cells in suspension and cell engineering structures (an experimental study). *Vestnik RAMSci*. 2013; 4: 44–51 (in rus).
4. Шумаков В.И., Скалецкий Н.Н. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. *Трансплантология (руководство для врачей)* / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: МИА, 2006: 418–430.  
Shumakov V.I., Skaletsky N.N. Transplantation of pancreatic islet cells. *Transplantologiya (posobie dla vrachej)*. Editor acad. V.I. Shumakov. M: MIA, 2006: 418–430 (in rus).
5. Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденев В.А., Бубенцова Г.Н., Пушкова И.А. Поджелудочная железа новорожденных кроликов как источник прогениторных клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 11 (1): 61–64.  
Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Baranova N.V., Skaletskiy N.N., Zaydenov V.A., Pushkova I.A. Newborn rabbits pancreas as a source of progenitor cells. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011; 13 (1): 61–64 (in rus).
6. Lee S.-H., Hao E., Savinov A.Y., Geron I., Strong A.J., Itkin-Ansari P. Human B-cell precursors mature into functional insulin-producing cells in an immunoisolation device: implications for diabetes cell therapies. *Transplantation*, 2009; 87 (7): 983–991.
7. Smith R.N., Kent S.C., Nagle J., Selig M., Lafrate A.J., Najafian N. Pathology of an islet transplant 2 years after transplantation: evidence for a nonimmunological loss. *Transplantation*. 2008; 86 (7): 54–62.

*Статья поступила в редакцию 27.01.2014 г.*

# УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНО-ВЕНОЗНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Попцов В.Н.<sup>1</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>2, 3</sup>, Спирина Е.А.<sup>1</sup>, Корнилов М.Н.<sup>2</sup>, Мойсюк Л.Я.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Отделение трансплантации печени и почки того же центра

<sup>3</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

**Цель:** представить собственный опыт применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО) у пациентки с жизнеугрожающей острой дыхательной недостаточностью (ОДН), развившейся в раннем периоде после трансплантации печени (ТП) на фоне удовлетворительной функции печеночного трансплантата и предположительно вызванной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). **Материалы и методы.** Для проведения ВВ ЭКМО использовали двухпросветную канюлю 22 F, установленную пункционным чрескожным методом в правую внутреннюю яремную вену, редуцированный по длине экстракорпоральный контур, полиметилпептеновый оксигенатор (объем заполнения 175 мл). **Результаты.** Через 1 ч после начала ВВ ЭКМО отметили улучшение показателей газового состава (регресс гиперкапнии, повышение уровня артериальной оксигенации) и показателей кислотно-основного состояния (КОС) крови, что позволило уменьшить напряженность проводимой ИВЛ. В дальнейшем на фоне ВВ ЭКМО наступила стойкая нормализация газового состава крови и КОС. Улучшение газообменной функции легких, регресс клинических и рентгенологических проявлений ОРДС позволили сначала снизить, а затем и прекратить использование ВВ ЭКМО на 7-е сутки. Через 9 суток после окончания применения ВВ ЭКМО больная была переведена из ОРИТ, через 7 суток выписана из стационара в стабильном состоянии и с удовлетворительными показателями функции печеночного трансплантата и легких. **Вывод.** Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация может успешно применяться для коррекции жизнеугрожающих расстройств легочного газообмена, развившихся в раннем периоде после трансплантации печени. **Ключевые слова:** трансплантация печени, ЭКМО.

## THE SUCCESSFUL TREATMENT OF A PERIPHERAL VENO-VENOUS EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION FOR SEVERE ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN THE EARLY PERIOD AFTER ADULT LIVER TRANSPLANTATION

Poptsov V.N.<sup>1</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>2, 3</sup>, Spirina E.A.<sup>1</sup>, Kornilov M.N.<sup>2</sup>, Moysyuk L.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Intensive care and anesthesiology division «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Liver and Kidney transplantation division at same center

<sup>3</sup> Chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim:** of our clinical study was to present own experience of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) for the treatment of an adult patient (female, 28 yrs, 150 cm, 35 kg) with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the early period after liver transplantation against satisfactory liver graft function. **Materials and methods.** Double-lumen cannula 22 F was placed percutaneously in the right internal jugular vein. The extracorporeal contour reduced in length and the polymethylpeptene oxygenator (priming volume 175 ml) were also.

**Results.** In 1 hour after the beginning of VV ECMO, we registered the noted improvement of arterial blood gas and acid-base balance (regress of respiratory acidosis, improvement of arterial oxygenation) which allowed us to use the «protective» mode of mechanical ventilation. Improvement of gas exchange and regress of clinical and radiological manifestations of ARDS allowed for VV ECMO weaning and decannulation on day 7. The patient was discharged from ICU and then from our Centre to a homestay respectively on the 9<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> day after VV ECMO weaning with the satisfactory liver graft and lungs function. **Conclusion.** VV ECMO can be successfully applied to correct the life-threatening acute respiratory failure in the early period after liver transplantation.

*Key words:* liver transplantation, ECMO.

## ВВЕДЕНИЕ

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) относится к одному из возможных осложнений раннего периода после трансплантации печени (ТП) у детей и взрослых [1]. Риск развития ОДН более высокий у пациентов с выраженным нарушением первичной функции печеночного трансплантата, при котором расстройства оксигенирующей и вентиляционной функции легких вызваны возникновением респираторного дистресс-синдрома, как одного из компонентов развернутого синдрома полиорганной недостаточности [2]. Нарушения газообменной функции легких у реципиентов с удовлетворительной функцией печеночного трансплантата, как правило, не являются жизнеугрожающими и эффективно компенсируются традиционными методами коррекции ОДН (оксигенотерапия, неинвазивная вспомогательная вентиляция легких), и только в редких наблюдениях требуется продолжение или возобновление искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде. Развитие после ТП выраженной ОДН, требующей экстракорпоральной поддержки газообмена, относится к крайне редким осложнениям [3, 4]. В доступной литературе

представлены единичные описания применения различных методик ЭКМО (вено-венозной или вено-артериальной) в периоперационном периоде у реципиентов печени [5].

Целью данного клинического наблюдения явилось представление собственного успешного опыта применения вено-венозной ЭКМО (ВВ ЭКМО) у пациентки с жизнеугрожающей ОДН, развившейся в раннем периоде после ТП на фоне удовлетворительной функции печеночного трансплантата.

*Больная Т.Г. С., 28 лет. Поступила в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова с клиническим диагнозом: цирроз печени в исходе хронического гепатита В+D (HBV DNA 103 копий/мл) с синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия) и портальной гипертензией (варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) III ст., лигирование в 2009, 2010, 2011, 2012 гг., гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и желудка (2009 г.); спленомегалия, расширение селезеночной вены). Стентирование холедоха (2010 г.). Печеночная энцефалопатия I ст. Child-Pugh C (10 баллов). MELD 15. Рост 150 см, вес 35 кг.*

*Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – д. м. н., профессор, заведующий отделением трансплантации печени и почки того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Спирина Екатерина Александровна* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Корнилов Максим Николаевич* – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки того же центра. *Мойсюк Леонид Янович* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации того же центра.

**Для корреспонденции:** Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: +7 (963) 644 96 39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru.

*Poptsov Vitaliy Nicolaevitch* – prof., deputy director for implementation of hi-tech programs, Head of Anesthesia and Intensive Care Division, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof., Head of Liver and Kidney transplantation Division, at the same center; professor of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Spirina Ekaterina Aleksandrovna* – physician anesthesiologist, Anesthesia and Intensive Care Division, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Kornilov Maxim Nikolaevich* – surgeon, Liver and Kidney transplantation division at the same center. *Moysyuk Leonid Yanovich* – physician anesthesiologist, Anesthesia and Intensive Care Division, at the same center.

**For correspondence:** Poptsov Vitaliy Nicolaevitch. Address: Shchukinskaya, 1, 123182

Tel.: +7 (963) 644 96 39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru

Больной выполнили ортотопическую трансплантацию трупной печени. Срок консервации печеночного трансплантата составил 6 ч 13 мин, тепловой ишемии – 48 мин, беспеченочного периода – 52 мин. После реперфузии трансплантата отмечено немедленное поступление желчи. Интраоперационная кровопотеря составила ≈3500 мл, трансфузионная терапия: эритромаасса 960 мл, свежесамороженная плазма 2780 мл, реинфузия из аппарата аутогемотрансфузии 248 мл. Течение 1–2-х послеоперационных суток без особенностей. Экстубация трахеи была выполнена через 4 ч 30 мин после окончания операции. После перевода на самостоятельное дыхание отсутствовали клинические (частота дыханий (ЧД) 17 в мин) и лабораторные проявления постэкстубационной ОДН (рН<sub>a</sub> 7,459, PaCO<sub>2</sub> 33,4 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 89 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> 99% при дыхании атмосферным воздухом). В связи с неосложненным течением раннего послеоперационного периода больная была переведена из ОРИТ в конце 2-х послеоперационных суток.

На 4-е послеоперационные сутки отмечено развитие клинических признаков ОДН (чувство нехватки воздуха, тахипноэ), снижение SpO<sub>2</sub> до 84%. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки выявили двусторонние инфильтративные изменения. Наиболее вероятной причиной возникновения ОДН сочли развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Больная для последующего лечения переведена в ОРИТ. У пациентки проводилась оксигенотерапия (6–7 л/мин) и продолжительные сеансы вспомогательной неинвазивной вентиляции легких аппаратом Respiropics. Однако несмотря на предпринятые лечебные мероприятия, расстройства легочного газообмена и метаболизма прогрессировали (рН<sub>a</sub> 7,025, PaCO<sub>2</sub> 92,6 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> 102 мм рт. ст., FiO<sub>2</sub> 0,8, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 128 мм рт. ст.), что явилось показанием для перевода на ИВЛ и последующего применения ВВ ЭКМО на 5-е послеоперационные сутки (рис. 1–3). Параметры ИВЛ до начала проведения ВВ ЭКМО: режим принудительной вентиляции по давлению PCV, дыхательный объем (ДО) 10,7 мл/кг, ЧД 26 в мин, максимальное давление в дыхательных путях 35 см вод. ст., среднее давление в дыхательных путях 18 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха 8 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> 0,8, динамический торакопульмональный комплаенс 17,4.

Для проведения ВВ ЭКМО пункционным чрезкожным методом через правую внутреннюю яремную вену произвели установку двухпросветной армированной канюли (NOVAPORT® TWIN double-lumen cannula 22 F (Novalung®) (рис. 1, 2). Использовали центрифужный насос Вiorитр



NOVAPORT® TWIN double-lumen cannula 22 F (17 см, кровоток 1,0–1,5 л/мин)

Рис. 1. Больная Т. (28 лет), 5-е сутки после трупной трансплантации печени, начало проведения ВВ ЭКМО



Рис. 2. Проведение ВВ ЭКМО через двухпросветную канюлю (больная Т.Г.С., 28 лет)



Рис. 3. Внешний вид пациентки Т.Г.С. (28 лет) во время проведения ВВ ЭКМО

(80 мл) и мембранный оксигенатор iLA Membrane Ventilator® (Novalung®). Первоначальные параметры проведения ВВ ЭКМО: объемная скорость

экстракорпорального кровотока 2,91 л/мин, индексированная скорость экстракорпорального кровотока 2,14 л/мин/м<sup>2</sup>, объемная скорость потока газовой смеси 4,5 л/мин, FiO<sub>2</sub> газовой смеси 1,0. Через 1 ч после начала проведения отметили улучшение показателей газового состава артериальной крови (регресс гиперкапнии и гипоксемии) и показателей КОС, что позволило уменьшить напряженность проводимой ИВЛ (снизить ДО, ЧД и соответственно минутный объем дыхания) (табл., рис. 4, 5).

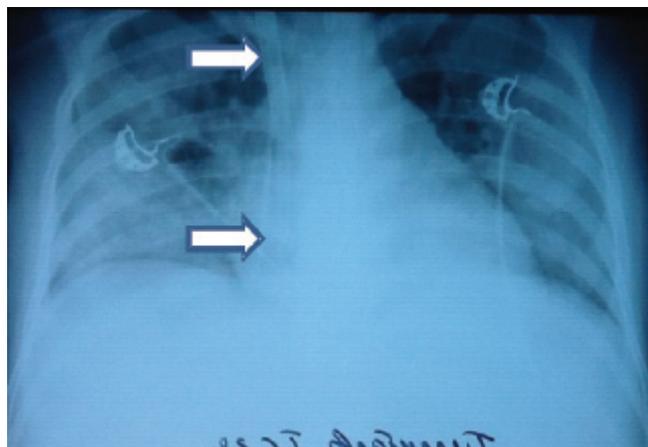
В дальнейшем на фоне ВВ ЭКМО наступила стойкая стабилизация газового состава крови и КОС. Улучшение газообменной функции легких и регресс клинических и рентгенологических проявлений ОРДС позволили сначала снизить, а затем и прекратить использование ВВ ЭКМО на 7-е сутки. Через 9 суток после окончания применения ВВ ЭКМО больная была переведена из ОРИТ, а на 7-е сутки после перевода выписана из стационара в стабильном состоянии и с удовлетворительными показателями функции печеночного трансплантата и легких (рис. 6).

Таблица

Динамика газового состава крови и метаболизма у пациентки Т. Г. С.

Показатель	Этапы наблюдения					
	до ВВ ЭКМО	во время проведения ВВ ЭКМО				
		1 ч	12 ч	24 ч	2 сут	3 сут
pHa	7,025	7,188	7,325	7,502	7,486	7,475
BEa, ммоль/л	-8,5	-6,1	-4,1	-2,3	2,1	2,5
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	92,6	61,2	37,1	28,3	33,8	34,2
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	88	112	250	200	148	153
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	11	0	-	-	-	-
FiO <sub>2</sub> (ИВЛ)	0,8	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4
FiO <sub>2</sub> (ЭКМО)		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
SaO <sub>2</sub> , %	92,8	99,2	99,9	99,8	99,8	99,7
Vt, мл/кг	10,7	8,1	7,6	7,1	7,1	7,1
ЧД, 1/мин	22	14	12	10	10	10

Примечание. ЧД – частота дыханий.



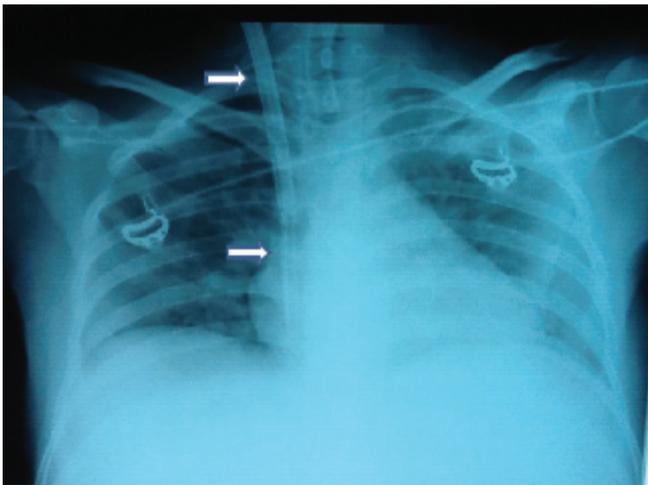
pHa 7,025  
PaCO<sub>2</sub> 92,6 мм рт. ст.  
BEa -8,5 мм рт. ст.  
PaO<sub>2</sub> 88 мм рт. ст.  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 110 мм рт. ст.  
FiO<sub>2</sub> 0,8  
ПДКВ 8 см вод. ст.  
ДО 420 мл или 10,7 мл/кг  
ЧД 22 в мин

**ВВ ЭКМО**

3040 об./мин  
кровоток 2,14 л/мин  
газоток 6 л/мин  
FiO<sub>2</sub> 1,0

pHa 7,325  
PaCO<sub>2</sub> 37,1 мм рт. ст.  
BEa -4,1 мм рт. ст.  
PaO<sub>2</sub> 250 мм рт. ст.  
FiO<sub>2</sub> 0,5  
ПДКВ 6 см вод. ст.  
ДО 305 мл или 7,8 мл/кг  
ЧД 14 в мин  
(через 12 ч после начала ВВ ЭКМО)

Рис. 4. Клинико-лабораторные показатели у больной Т. (28 лет), 5-е сутки после трупной трансплантации печени, начало проведения ВВ ЭКМО. ПДКВ – положительное давление в конце выдоха, ДО – дыхательный объем, ЧД – частота дыханий



7-е сутки ВВ ЭКМО

Рис. 5. Регресс рентгенографических проявлений ОРДС у Т. Г. С. (28 лет) на фоне проведения ВВ ЭКМО



Рис. 6. Реципиентка трупной печени Т. Г. С. (28 лет) перед выпиской из стационара

## ОБСУЖДЕНИЕ

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) относится к одному из наиболее частых осложнений, развивающихся в ранние сроки после трансплантации печени. Критериями ОДН после трансплантации печени считают необходимость применения оксигенотерапии с  $FiO_2$  более 0,5, критериями выраженной ОДН у реципиентов печени – необходимость применения ИВЛ с  $FiO_2$  более 0,5 в течение 5 и более суток после трансплантации печени [1].

По данным González E. и соавт., ОДН в ранние сроки после операции развилась у 66 (19,4%) из 340 реципиентов печени [1].

К факторам риска развития ОДН после трансплантации печени относят: женский пол реципиента; выраженность цирроза печени, соответствующую классу С по Child-Pugh; наличие послеоперационной острой почечной недостаточности, энцефалопатии и респираторной инфекции [1]. Наиболее частыми причинами, вызывающими развитие выраженной ОДН после трансплантации печени, являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и послеоперационная пневмония [3]. Отдельные трансплантационные центры демонстрируют высокую частоту (до 16%) развития ОРДС в ранние сроки после трансплантации печени с низкими показателями выживаемости реципиентов (до 30%) [6].

Одним из направлений коррекции тяжелой ОДН, развившейся у реципиентов печени в раннем послеоперационном периоде, является применение веновенозной или других методов ЭКМО [5]. По данным Choi N.K. и соавт., за 1,5-годичный период наблюдения у 9 реципиентов печени с тяжелой послеоперационной ОДН потребовалось применение ВВ ЭКМО продолжительностью  $12,0 \pm 6,8$  дня и с выживаемостью 44,4% [3]. В исследовании Park Y.H. и соавт. в применении ВВ ЭКМО с целью коррекции выраженной артериальной гипоксемии нуждались 18 реципиентов печени, у которых причиной послеоперационной ОДН были пневмония ( $n = 12$ ; 66,7%) и ОРДС ( $n = 6$ ; 33,3%) [4]. В 8 (44,4%) наблюдениях ВВ ЭКМО была успешно прекращена на  $11,9 \pm 6,1$  сутки после начала применения. Представленные и другие исследования показывают перспективность применения ЭКМО с целью коррекции выраженных нарушений газообменной функции легких, развившихся в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов печени [7].

Другим направлением клинического применения ВВ и ВА ЭКМО при трансплантации печени является ее использование в периоперационном или интраоперационном периоде у пациентов с сопутствующими жизнеугрожающими расстройствами легочного газообмена. В доступной литературе приводится несколько клинических наблюдений выполнения трансплантации печени на фоне применения ЭКМО.

Fleming G.M. и соавт. опубликовали клиническое наблюдение, посвященное использованию ВВ ЭКМО с целью коррекции жизнеугрожающей гипоксемии при выполнении трансплантации печени у ребенка с гепатопульмональным синдромом [2]. Известно, что гепатопульмональный синдром, включающий в себя заболевание печени, гипоксемию и дилатацию внутрилегочных сосудов, явля-

ется фактором риска неблагоприятного исхода при выполнении трансплантации печени, особенно в тех случаях, когда уровень  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  при дыхании атмосферным воздухом до операции составляет менее 50 мм рт. ст. Несмотря на то что более чем в 70% наблюдений после трансплантации выраженность артериальной гипоксемии у пациентов с гепатопульмональным синдромом регрессирует, многие трансплантационные центры настороженно подходят к возможности ее выполнения у данной категории пациентов. В наблюдении Fleming G.M. и соавт. представлен клинический случай трансплантации печени ребенку 12 лет, у которого все попытки перевода на самостоятельное дыхание после операции сопровождались развитием выраженной гипоксемии ( $\text{SaO}_2$  75–85%), что потребовало начала применения ВВ ЭКМО на 8-е послеоперационные сутки, когда уровень артериальной оксигенации снизился до  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  31 мм рт. ст. и  $\text{SaO}_2$  60%. Авторы использовали методику раздельной канюляции для проведения ВВ ЭКМО – канюля 23 F (правая внутренняя яремная вена) и канюля 21 F (правая бедренная вена). Продолжительность применения ВВ ЭКМО составила 18 суток. На фоне улучшения газового состава артериальной крови постепенно снижали объемную скорость экстракорпорального кровотока (с 3,6 л до 2,1 л/мин) и объемную скорость газотока и  $\text{FiO}_2$  (с 1,0 до 0,4 л/мин). На 26-е послеоперационные сутки пациент был отлучен от ВВ ЭКМО. Для поддержания артериальной оксигенации на уровне >90% было достаточным использование инсуффляции увлажненного  $\text{O}_2$  (2 л/мин) через назальные канюли. На 51-е послеоперационные сутки уровень  $\text{SaO}_2$  достиг 99%. Таким образом, данное клиническое наблюдение показывает перспективность послеоперационного применения ВВ ЭКМО как метода коррекции жизнеугрожающей гипоксемии у пациентов, подвергшихся трансплантации печени при наличии гепатопульмонального синдрома.

Landsman I.S. и Karsanac C.J. описывают случай применения ВВ ЭКМО до и после выполнения ретрансплантации печени у ребенка 3 лет (20 кг) на 7-е сутки после первичной трансплантации печени [8]. Причиной к повторной трансплантации печени явился тромбоз печеночной артерии, показанием для применения ВВ ЭКМО – выраженная артериальная гипоксемия и грубые расстройства системной гемодинамики, резистентные к волемической, инотропной и вазопрессорной терапии. Авторы отметили, что на фоне ВВ ЭКМО наступило не только улучшение артериальной оксигенации, но и стабилизация системной гемодинамики. Ретрансплантация была выполнена на фоне продолжающейся ВВ ЭКМО и CVVH. К сожалению, несмотря на удовлетворительное функционирование ретрансплантата, пациентка скончалась на 4-е сутки

от полиорганной недостаточности. Son S.K. и соавт. представили первый успешный опыт выполнения трансплантации печени на фоне ВА ЭКМО у 5-летней девочки с фульминантным течением болезни Вильсона–Коновалова, осложнившейся развитием легочного кровотечения [9]. Предлагается использование ВА ЭКМО в качестве моста к симультанной трансплантации сердца и печени у пациентов с выраженными расстройствами системной гемодинамики [10].

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения ВВ ЭКМО с целью коррекции грубых расстройств газообменной функции легких, развившихся в раннем периоде после трансплантации трупной печени и предположительно вызванных ОРДС. Посредством ВВ ЭКМО удалось достигнуть быстрого устранения как артериальной гипоксемии, так и декомпенсированного респираторного ацидоза, что в дальнейшем позволило уменьшить напряженность проводимой ИВЛ и осуществить постепенный перевод пациентки на вспомогательные режимы ее проведения. Быстрая коррекция артериальной гипоксемии на фоне экстракорпорального газообмена также предотвратила развитие тяжелого ишемического повреждения печеночного трансплантата и полиорганной недостаточности, что предопределило успешность предпринятых лечебных воздействий.

Внедрение в клиническую практику методики проведения ВВ ЭКМО через двухпросветную канюлю, устанавливаемую чрескожным пункционным способом во внутреннюю яремную вену, по мнению многих авторов, способствовало более активному ее применению при тяжелых острых и хронических расстройствах газообменной функции легких различной этиологии [11, 12]. Использование двухпросветной канюли упростило процедуру канюляции, позволило уменьшить длину экстракорпорального контура, облегчило уход за больным и сделало реальным активизацию пациента, находящегося на ЭКМО, включая возможность его самостоятельного передвижения, в том числе за пределами реанимационного отделения (так называемая «амбулаторная» ВВ ЭКМО) [13].

Учитывая относительно небольшие росто-весовые показатели реципиентки, использование двухпросветной канюли диаметром 22 F и полиметилпептонового мембранного оксигенатора небольшого объема заполнения (175 мл), предназначенного для осуществления самопоточной артериально-венозной ЭКМО (наибольший допустимый кровоток до 4,5 л/мин), было достаточным для достижения эффективного экстракорпорального кровотока (около 3 л/мин) и газообмена в данной клинической ситуации. Кроме того, применение оксигенатора небольшого объема заполнения, редуцированного

по длине экстракорпорального контура, позволило уменьшить потребность в гепаринизации крови для достижения должного уровня гипокоагуляции, избежать значимых расстройств гемостаза (коагулопатии, тромбоцитопении), нарушений теплообмена, генерализованной воспалительной реакции и других возможных нежелательных эффектов, связанных с проведением экстракорпорального кровообращения на ранних сроках после трансплантации печени и на фоне иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, как показало наше клиническое наблюдение, вено-венозная ЭКМО может успешно применяться для коррекции жизнеугрожающих расстройств легочного газообмена, развившихся в раннем периоде после трансплантации печени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. González E., Galán J., Villalain C., Valero J.C., Silla I., Rodríguez G. Risk factors for acute respiratory failure after liver transplantation. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2006; 53 (2):75–81.
2. Fleming G.M., Cornell T.T., Welling T.H., Magee J.C., Annich G.M. Hepatopulmonary syndrome: use of extracorporeal life support for life-threatening hypoxia following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14 (7): 966–970.
3. Choi N.K., Hwang S., Kim K.W., Park G.C., Yu Y.D., Jung S.H., Park P.J., Choi Y.I., Song G.W., Jung D.H., Hong S.K., Ahn C.S., Kim K.H., Moon D.B., Ha T.Y., Lee S.G. Intensive pulmonary support using extracorporeal membrane oxygenation in adult patients undergoing liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2012 Jun; 59 (116): 1189–1193.
4. Park Y.H., Hwang S., Park H.W., Park C.S., Lee H.J., Namgoong J.M., Yoon S.Y., Jung S.W., Song G.W., Park G.C., Jung D.H., Ahn C.S., Kim K.H., Moon D.B., Ha T.Y., Lee S.G. Effect of pulmonary support using extracorporeal membrane oxygenation for adult liver transplant recipients with respiratory failure. *Transplant Proc.* 2012 Apr; 44 (3): 757–761.
5. Romano J., Dufur M., Monedero P. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome after a liver transplant. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2011 Mar; 58 (3): 174–177.
6. Li G.S., Ye Q.F., Xia S.S., Chen Z.S., Zeng F.J., Lin Z.B., Gong N.Q., Zhang W.J., Wen Z.X., Sha P., Jiang J.P. Acute respiratory distress syndrome after liver transplantation: etiology, prevention and management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2002; 1 (3): 330–334.
7. Jeng L.B., Cheng M.H., Lee W.C., Wang C.C., Wang K.L., Chen S.C., Chen M.F., Chien R.N., Chiu C.T., Lin D.Y. et al. Extracorporeal membrane oxygenation therapy for adult respiratory distress syndrome developing post liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1994; 26 (4): 2237–2238.
8. Landsman I.S., Karsanac C.J. Case report: pediatric liver retransplantation on an extracorporeal membrane oxygenation-dependent child. *Anesth. Analg.* 2010; 111 (5): 1275–1278.
9. Son S.K., Oh S.H., Kim K.M., Lee Y.J., Jhang W.K., Park S.J., Shin H.J., Park J.J., Kim T.H., Kim D.Y., Hwang S., Park K.M., Lee Y.J., Lee S.G. Successful liver transplantation following veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a child with fulminant Wilson disease and severe pulmonary hemorrhage: a case report. *Pediatr Transplant.* 2012; 16 (7): E281–E285.
10. Dell'Amore A., Botta L., Gallieri S., Arpesella G. Extracorporeal membrane oxygenator assistance as «bridge» to combined heart and liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (9): 3004–3005.
11. Camboni D., Philipp A., Lubnow M., Bein T., Zausig Y., Hilker M., Flörchinger B., Rupprecht L., Keyser A., Kobuch R., Lunz D., Schopka S., Haneya A., Schmid C., Müller T. Extracorporeal membrane oxygenation by single-vessel access in adults: advantages and limitations. *ASAIO J.* 2012; 58 (6): 616–621.
12. Reeb J., Falcoz P.E., Santelmo N., Massard G. Double lumen bi-cava cannula for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation as bridge to lung transplantation in non-intubated patient. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14 (1): 125–127.
13. Wang D., Zhou X., Liu X., Sidor B., Lynch J., Zwischenberger J.B. Wang-Zwische double lumen cannula-toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung. *ASAIO J.* 2008; 54 (6): 606–611.

Статья поступила в редакцию 29.01.2014 г.

# Новая версия 5008 CorDiax

Превосходя ожидания



Cardioprotective Haemodialysis **SPOT**

## Новая версия 5008 CorDiax

Новая эра безопасности в гемодиализе для максимальной кардиопротекции, уменьшения сердечно-сосудистых осложнений и смертности:

- **AutoSub plus** – увеличение объема замещения во время ГДФ ONLINE для достижения максимального терапевтического эффекта теперь возможно без риска для пациента и с минимальными усилиями со стороны персонала.
- **MIXED HDF** – уникальная возможность высокоэффективного конвективного транспорта в безопасном для пациента режиме. MIXED HDF предотвращает риск гемоконцентрации и тромбирования фильтра в условиях повышенной вязкости крови благодаря комбинации режимов пост- и предилуции.
- Инновационный **мониторинг венозного доступа** – новый стандарт в безопасности процедуры диализа.

**5008 CorDiax – в фокусе кардиопротективной терапии**



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Германия · Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191

Россия: ЗАО «Фрезениус СП» · 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35. · Тел./факс (495) 789 6455

e-mail: represent.ru@fmc-ag.com, sales.ru@fmc-ag.com, marketing.ru@fmc-ag.com · Web: www.fresenius.ru · http://russia.fmc-ag.com

Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485 · Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 355 5871 / 355 4369 · Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623

Перитонеальный диализ

# Автоматизированный перитонеальный диализ. Новый стандарт в лечении тХПН



## Циклер *sleep•safe*®

- **Четкое управление терапией**
  - Цветной сенсорный экран
  - Русскоязычный интерфейс
  - Карта памяти, которая хранит информацию о проводимых процедурах в течение 6 месяцев
- **Полная автоматизация**
  - Автоматическое соединение пакетов
  - Автоматическое определение объема залива и слива
  - Автоматическое подогревание и поддержание заданной температуры раствора в процессе залива
- **Высокая степень безопасности**
  - Функция распознавания штрих-кода растворов исключает ошибки при подключении
  - Контроль профиля глюкозы
  - Контроль объема заливаемого раствора, позволяющий избежать чувства дискомфорта у пациента
  - Автоматическое обнаружение воздуха при заливе и его быстрая эвакуация



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Германия · Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191

Россия: ЗАО «Фрезениус СП» · 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел./факс (495) 789 6455

E-mail: represent.ru@fmc-ag.com, sales.ru@fmc-ag.com, marketing.ru@fmc-ag.com · Web: www.fresenius.ru · http://russia.fmc-ag.com

Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485. Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 355 5871 / 355 4369. Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623

## ДВУХЭТАПНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕБЕНКА ОДНОГО ГОДА С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ

*Готье С.В.<sup>1, 2</sup>, Иванов А.С.<sup>3</sup>, Попцов В.Н.<sup>6</sup>, Цирульникова О.М.<sup>2, 4</sup>, Гламазда С.В.<sup>3</sup>, Родионов А.С.<sup>3</sup>, Лебедева А.В.<sup>3</sup>, Хизроев Х.М.<sup>5</sup>, Ахаладзе Д.Г.<sup>5</sup>, Луговский М.К.<sup>3</sup>, Жилкин И.В.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кардиохирургическое отделение № 4 (отделение врожденных пороков сердца) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Отдел клинической трансплантологии того же центра

<sup>5</sup> Отделение абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра

<sup>6</sup> Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра

**Цель:** представить результаты двухэтапного хирургического лечения ребенка одного года, страдающего врожденным пороком сердца в сочетании с циррозом печени: пластики дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок в условиях ИК и последующего проведения ортотопической родственной трансплантации сегмента печени по поводу билиарного цирроза. У больной в первые сутки жизни выявлена высокая кишечная непроходимость. Выполнено иссечение мембраны двенадцатиперстной кишки. На 12-е сутки жизни выполнена операция Касаи. Со второго месяца жизни у пациентки выявлено практически полное отсутствие поступления желчи в двенадцатиперстную кишку. Выполнен холедохоэнтероанастомоз по Ру. Гистологически подтвержден цирроз печени. По жизненным показаниям была рекомендована ортотопическая трансплантация печени. У пациентки диагностирован врожденный порок сердца: ДМЖП, ДМПП, осложненный легочной гипертензией, который требовал хирургической коррекции. Первым этапом выполнена операция пластики дефектов перегородок сердца в условиях искусственного кровообращения. Пациентка была экстубирована в операционной через 25 минут после окончания операции. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Через 11 месяцев после операции пациентке выполнена родственная ортотопическая трансплантация левого латерального сегмента печени. Пациентка выписана из стационара на 35-е сутки после трансплантации. Полученные результаты свидетельствуют о возможности выполнения коррекции сочетанного порока сердца и печени двухэтапным методом. Первый этап хирургической коррекции врожденного порока протекает без выраженных последствий для функции печени и гемодинамических нарушений.

*Ключевые слова:* дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, трансплантация печени, билиарный цирроз печени, искусственное кровообращение.

## TWO-STAGE SURGICAL TREATMENT OF A CHILD OF ONE YEAR FROM CONGENITAL HEART DISEASE AND BILIARY CIRRHOSIS

*Gautier S.V.<sup>1, 2</sup>, Ivanov A.S.<sup>3</sup>, Poptsov V.N.<sup>6</sup>, Tsirulnikova O.M.<sup>2, 4</sup>, Glamazda S.V.<sup>3</sup>, Rodionov A.S.<sup>3</sup>, Lebedeva A.V.<sup>3</sup>, Hizroev H.M.<sup>5</sup>, Ahaladze D.G.<sup>5</sup>, Lugovskiy M.K.<sup>3</sup>, Zhilkin I.V.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Chair of Transplantology and Artificial organs, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Division of surgery of congenital heart diseases at the same center

<sup>4</sup> Department of Clinical Transplantation at the same center

<sup>5</sup> Division of abdominal surgery and Transplantation at the same center

<sup>6</sup> Division of emergency care and anesthesiology at the same center

**Aim:** Clinical case of successful two-stage surgical treatment of a 1-year-old child with congenital heart disease and biliary cirrhosis is represented in this article. At the first day of life laparotomy was performed because of high intestinal obstruction. Kasai procedure and Roux-en-Y choledochojejunostomy were performed on 12<sup>th</sup> day and at the end of second month of life, respectively. Liver biopsy showed the signs of biliary cirrhosis. At the same time ventricular septal defect and atrial septal defect with pulmonary hypertension were diagnosed. The first step of treatment was the surgical septal defects closure. No complications during procedure, cardiopulmonary bypass and post-operative period were registered. There were no negative effects on liver function after cardiac surgery. 11 months later living-donor liver transplantation was performed without any complications. Patient was discharged at 35<sup>th</sup> post-transplant day with stable graft function.

*Key words:* ventricular septal defect, atrial septal defect, liver transplantation, biliary cirrhosis, cardiopulmonary bypass.

До настоящего времени случаи проведения реконструктивных кардиохирургических операций у детей при тяжелых заболеваниях печени считаются довольно редкими. Это связано с ограниченным числом таких операций и риском прогрессирования печеночной недостаточности при нарушении печеночной циркуляции во время искусственного кровообращения. Первое сообщение об успешном опыте проведения операций на сердце и трансплантации печени появилось в 1984 году. Т. Starzl et al. провели успешное оперативное вмешательство ребенку 6 лет, страдающему тяжелым хроническим заболеванием печени и синдромом Бланта–Уайта–Гарланда [10]. Позднее интерес к этой проблеме непрерыв-

но возрастал. И среди отчетов европейских клиник все чаще и чаще стали появляться сообщения об удачном опыте проведения операции на сердце и печени одновременно, в т. ч. и трансплантации печени. В 2001 году В.М. Parcer et al. и в 2004 году D. Axelrod et al. опубликовали отчеты о проведении операций на сердце (аортокоронарное шунтирование и клапанное протезирование) и трансплантации печени. По их данным, годовая выживаемость составила 80 и 74% соответственно [1, 7]. Анализируя данные за последние три десятилетия, можно говорить о значительном повышении выживаемости, вероятнее всего, связанной с прогрессированием хирургической техники, анестезиологического

*Готье Сергей Владимирович* – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Иванов Алексей Сергеевич* – д. м. н., профессор, заведующий кардиохирургическим отделением № 4 (отделение врожденных пороков сердца) того же центра. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Гламзда Сергей Владимирович* – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 4 (отделение врожденных пороков сердца) ФГБУ «Федеральный научный центр им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Родионов Александр Сергеевич* – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург того же отделения. *Лебедева Алена Валерьевна* – к. м. н., врач-кардиолог того же отделения. *Хизроев Хизри Магомедович* – к. м. н., заведующий отделением абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра. *Ахаладзе Дмитрий Гурамович* – к. м. н., врач-хирург того же отделения. *Луговский Максим Константинович* – врач-ординатор кардиохирургического отделения № 4 того же центра. *Жилкин Илья Владимирович* – врач-педиатр отделения абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра.

**Для корреспонденции:** Луговский Максим Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: 8 (499) 193-00-13. E-mail: lugovskiymax@gmail.com

*Gautier Sergey Vladimirovich* – academician of the RASci, director of «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs»; Head of Transplantology and Artificial Organs Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Ivanov Aleksey Sergeevich* – prof., Head of Congenital Heart Diseases Surgery Unit at the same center. *Poptsov Vitaliy Nikholaevich* – prof., Deputy director for high technology programs and Head of Intensive Care and Anesthesiology Unit at the same center; Professor at the Transplantology and Artificial Organs Department at the same University. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – Principal Research Fellow at the same center; professor at the Transplantology and Artificial Organs Department at the same University. *Glamazda Sergey Vladimirovich* – surgeon at the same center. *Rodionov Alexander Sergeevich* – surgeon at the same center. *Lebedeva Alena Valerievna* – cardiologist at the same center. *Hizroev Hizri Magomedovich* – Head of Abdominal Surgery and Transplantation Unit at the same center. *Ahaladze Dmitriy Guramovich* – surgeon at the same center. *Lugovskiy Maxim Konstantinovich* – surgeon at the same center. *Zhilkin Ilya Vladimirovich* – pediatrician at the same center.

**For correspondence:** Lugovskiy Maxim Konstantinovich. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya, 1.

Tel. 8 (499) 193-00-13. E-mail: lugovskiymax@gmail.com.

пособия, медицинского оборудования, иммуно-супрессивной терапии и накопленного опыта [2–4, 8] Однако существует и множество скептических взглядов на проведение подобных операций, что связано с риском развития фатального нарушения свертывающей системы и резкого прогрессирования печеночной недостаточности интраоперационно и в послеоперационном периоде [5, 6, 9] Неоспоримым остается утверждение о том, что подобные пациенты нуждаются в более щадящем, но адекватном кардиохирургическом пособии на фоне заболевания печени.

**Цель публикации:** представить результаты лечения ребенка одного года, заключавшегося в пластике дефектов межпредсердной перегородки (МПП) и межжелудочковой перегородки (МЖП) в условиях ИК и последующем проведении ортотопической родственной трансплантации сегмента печени по поводу билиарного цирроза у пациентки одного года.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МЕТОДЫ

Пациентка Г. 1 года поступила в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» в отделение абдоминальной хирургии и трансплантации с жалобами на умеренный кожный зуд, желтушность склер. Ребенок от второй беременности, протекавшей с гестозом II половины, прогрессирующим многоводием, артериальной гипертензией. Антенатально по данным УЗИ диагностирован врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), дуоденальная непроходимость на 23-й неделе. Роды первые, оперативные, кесарево сечение на 37-й неделе в связи с прогрессирующим многоводием. Масса при рождении 2600 г, длина 46 см. В первые сутки жизни по данным УЗИ, клинического и рентгенологического обследования поставлен диагноз: высокая кишечная непроходимость. Экстренно была выполнена операция: лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, иссечение мембраны двенадцатиперстной кишки. При динамическом наблюдении со второго месяца жизни у пациентки стали нарастать жалобы на рвоту, желтизну кожных покровов, ахолию стула. При обследовании выявлена дилатация холедоха до 1,25 см с резким сужением дистального отдела до 0,2 см, умеренное расширение внутрипеченочных желчных протоков. Выявлено практически полное отсутствие поступления желчи в двенадцатиперстную кишку. По лабораторным данным – холестаз (общий билирубин 136 мкмоль/л, прямой билирубин 101 мкмоль/л), цитоллиз (АСТ/АЛТ 237/164 Е/Л), ПТИ – 57%. На двенадцатые сутки жизни проведена релапаротомия, операция по Касаи, холецист-

эктомия. Спустя 44 дня в связи с сохранением ахоличности стула и расширенных внутрипеченочных протоков выполнена лапаротомия, холедохостероанастомоз по Ру. За время нахождения в стационаре исключены дефицит альфа-1-анти трипсина, галактоземия (ДНК-диагностика), гистологически – цирроз печени. В дальнейшем ребенок наблюдался амбулаторно. В связи с неуклонно прогрессирующим течением заболевания и бесперспективностью консервативного лечения больной по жизненным показаниям была рекомендована ортотопическая трансплантация печени. Выявлены относительные противопоказания к проведению трансплантации печени: отрицательная динамика ВПС: ДМПП, ДМЖП в виде нарастания размеров дефектов: МЖП – с 0,4 до 0,8 см, МПП – с 0,5 до 0,7; нарастания размеров полостей сердца (ЛП – с 3,1 × 3,0 до 3,6 × 2,2 см, КДРЛП – с 2,9 до 3,2 см), нарастания регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах до II степени.

На момент осмотра в кардиохирургическом отделении № 4 ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не было. Аускультативно выслушивался систолический шум во II и III межреберье. ЧСС – 120 в мин, АД – 85/55 мм рт. ст.

По данным рентгенографии органов грудной клетки, легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Гиперволемия малого круга кровообращения. Корни структурны. Синусы свободны, диафрагма подвижна. Сердце расширено в обе стороны. По левому контуру выбухают II и IV дуги. На ЭКГ ритм синусовый, правильный. Отклонение электрической оси влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гисса. По данным трансторакальной эхокардиографии, размеры полостей сердца составляли: ЛП – 2,1 см (3,6 × 2,2), ПЖ – 1,2 см, толщина ПСПЖ – 0,4, МЖП – 0,6, КДРЛЖ – 3,2. Регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах I–II степени. Давление в легочной артерии 46 мм рт. ст. Определялся турбулентный поток в области МПП диаметром 0,8 см, а также в области МЖП диаметром 0,7 см.

По данным лабораторных методов диагностики, общий анализ крови: эр. –  $3,49 \times 10^{12}/л$ , Нб – 98 г/л, Нсг – 31,3, лейкоц. –  $8,5 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $146 \times 10^9/л$ , п. – 4, с. – 67, лимф. – 20, м. – 8, эоз. – 1, б. – 0. Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,32 ммоль/л, мочевины – 3,67 ммоль/л, креатинин – 39,2 мкмоль/л, общ. белок – 62,0 г/л, альбумин – 26,0 г/л (норма больше 40 г/л), АЛТ – 384,0 ед/л (норма 40 ед/л), АСТ – 692,2 ед/л (норма 40 ед/л), ГГТ – 216 ед/л (норма до 22,0), ЩФ – 1671 ед/л (норма до 727), билирубин общ. – 86,5 ммоль/л (норма до 20,7), билирубин прямой – 48,24 ммоль/л (норма до

3,40). Коагулограмма: АЧТВ – 36 сек, протромбиновый индекс – 53%, фибриноген – 1343 мг/л. Агрегация: с адреналином – 7% v 4%, АДФ – 22% v 13%.

В отделении абдоминальной хирургии и трансплантации проводилась активная белковозаместительная и гастропротективная терапия как подготовительный этап к кардиохирургическому вмешательству.

В связи с отрицательной динамикой по размерам полостей сердца и наличием у ребенка легочной гипертензии II степени пациентке по жизненным показаниям первым этапом выполнена операция по ушиванию дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения доступом через правое предсердие.

Интраоперационно в мембранозной части МЖП дефект размерами 0,7 × 0,5 см (рис. 1). В области овальной ямки дефект размерами 0,5 × 1,0 см (рис. 2). Выполнено ушивание дефектов. Самостоятельное восстановление сердечной деятельности – ППБ → синусовый ритм с ЧСС 112 в минуту. Время искусственного кровообращения составило 43 минуты, ишемии миокарда – 26 минут. Кардиopleгия: «Консол» 200 мл в корень аорты. Режим перфузии – нормотермический.

Пациентка переведена на самостоятельное дыхание и экстубирована в операционной через 25 минут после окончания операции.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная, десенсибилизирующая терапия, заместительная терапия в связи с печеночной недостаточностью, и на 12-е сутки пациентка была выписана из стационара. При выписке состояние удовлетворительное. По данным трансторакальной эхокардиографии, размеры полостей сердца составляли: ЛП – 2,0 см (3,3 × 2,1), ПЖ – 0,7 см, толщина ПСПЖ – 0,4, МЖП – 0,6, КДРЛЖ – 3,1. Давление в легочной артерии 32 мм рт. ст. Патологических потоков в области перегородок не наблюдается. По данным лабораторных методов диагностики, общий анализ крови: эр. –  $3,47 \times 10^{12}/л$ , Нв – 101 г/л, Нст – 31,8, лейкоц. –  $5,5 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $101 \times 10^9/л$ , п. – 4, с. – 33, лимф. – 44, м. – 11, эоз. – 1, б. – 0. Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,39 ммоль/л, мочевины – 4,56 ммоль/л, креатинин – 10,4 нмоль/л, общ. белок – 85,3 г/л, альбумин – 45,4 г/л, АЛТ – 37,5 ед/л, АСТ – 57,9 ед/л, ГГТ – 96,4 ед/л (норма до 22,0), ЩФ – 838 ед/л (норма до 727), билирубин общ. – 66,7 ммоль/л (норма до 20,7), билирубин прямой – 37,48 ммоль/л (норма до 3,40). Коагулограмма: АЧТВ – 33 сек, протромбиновый индекс – 40%, фибриноген – 1517 мг/л.

Таким образом, на момент выписки обращала на себя внимание положительная динамика в виде

сокращения размеров полостей сердца, снижение давления в легочной артерии, регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах (0–I ст.), выраженное улучшение показателей белков плазмы за счет трансфузионной терапии.

При осмотре, спустя 6 месяцев после операции, трансторакальное ЭХО-КГ: ЛП – 2,0 см, ПЖ – 1,0 см, ПСПЖ – 0,5 см, ПП – 2,5 × 1,8 см, МЖП – 0,6 см, КДРЛЖ – 3,1 см. Давление в легочной артерии 22 мм рт. ст. Патологических потоков в проекции перегородок не выявлено.

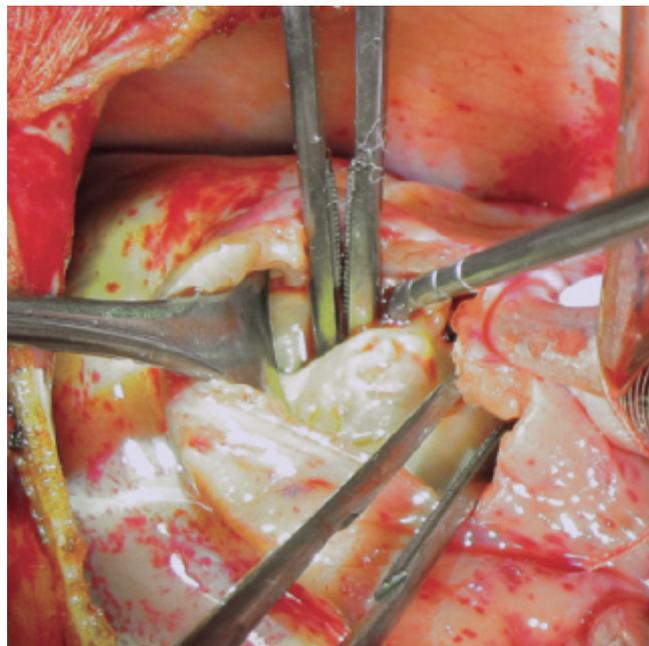


Рис. 1. Дефект межжелудочковой перегородки под септальной створкой трехстворчатого клапана (В ДМЖП введен конец пинцета)

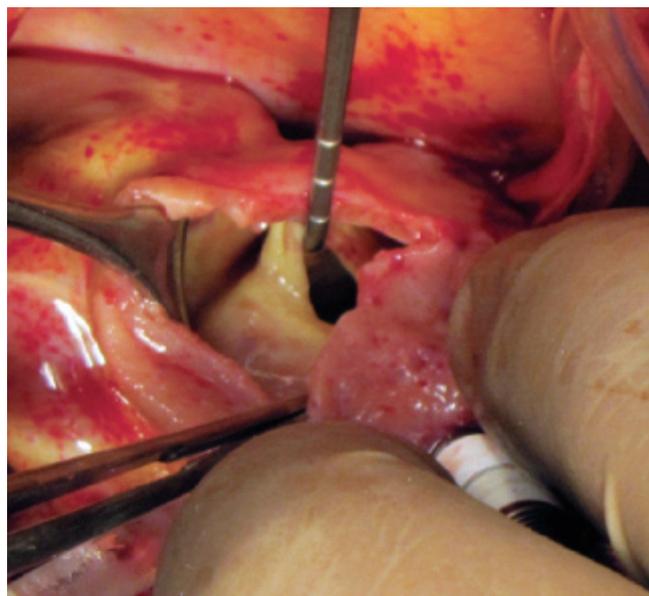


Рис. 2. Дефект межпредсердной перегородки

Спустя 11 месяцев после выписки из стационара пациентка поступила в отделение абдоминальной хирургии и трансплантации ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» для выполнения родственной трансплантации печени. На момент поступления жалобы на умеренный кожный зуд, желтизна склер. Состояние соответствовало тяжести основного заболевания в связи с холестатическим, гепатодепрессивным синдромами, портальной гипертензией. При осмотре обращало на себя внимание увеличение размеров живота за счет гепатоспленомегалии, субиктеричность склер и кожных покровов. При обследовании противопоказаний для выполнения родственной трансплантации не выявлено. При УЗИ печени ТЛД – 4,93 см, ПД – 6,1 × 10,1 см, контуры неровные, четкие. Паренхима диффузно неоднородная, эхогенность повышена, сосудистый рисунок ослаблен. Кровоток: *v. portae* – 5,4 мм (до 4,9 мм), ЛСК – 13 см/с, ламинарный гепатопетальный кровоток, *v. hepatica* – НВО, *a. hepatica*  $P_i$  – 1,92  $R_i$  – 0,87  $V_{max}$  – 54 см/с, *v. cava inf* – 0,5 см диаметр на уровне печени. Пупочная вена реканализирована ЛСК – 16,8 см/с. Селезенка увеличена – 13,7 × 4,14 см, *S* – 37,2. Варикозное расширение вен пищевода.

Кросс-матч с потенциальным родственным донором печени (матерью) – отрицательный, 4 совпадения по HLA.

В связи с необратимостью процесса и бесперспективностью консервативной терапии пациентке выполнена родственная ортотопическая трансплантация левого латерального сегмента печени.

Интраоперационно: долевые ветви печеночной артерии перевязаны в дистальном отделе, желудочно-двенадцатиперстная артерия выделена, лигирована, пересечена (рис. 3). Далее скелетирована воротная вена, пережата и отсечена от печени в области бифуркации. НПВ пережата над и под диафрагмой. Печень удалена с раздельной перевязкой и пересечением коммуникантных вен. Сформировано овальное окно из устьев трех печеночных вен. Трансплантат помещен в позицию левого латерального сектора. Трансплантат имеет 1 устье печеночной вены, которое расширено по раневой поверхности трансплантата. Последнее анастомозировано с устьями печеночных вен удаленной печени (рис. 4). «Старая» петля тощей кишки признана непригодной, что явилось показанием к ее иссечению при отступе 90 см от связки. По принятой методике выключена петля тощей кишки длиной 40 см. Наложен энтеро-энтероанастомоз «конец в бок» однорядным швом. Далее 1 проток трансплантата анастомозирован «конец в бок» с петлей кишки, выключенной по Ру, отдельными узловыми швами (рис. 5).



Рис. 3. Гепатэктомия: полностью мобилизованная печень реципиента (тяжелый гепатоз и энтеролиз в связи с предшествующими операциями)

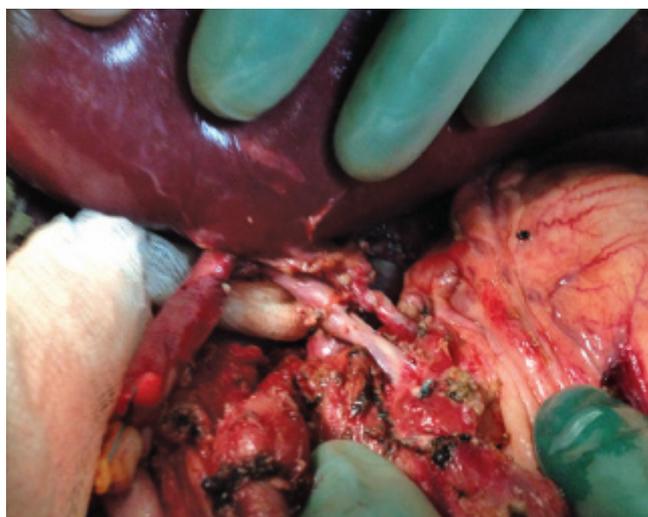


Рис. 4. Сформированные сосудистые анастомозы (портальный и артериальный)

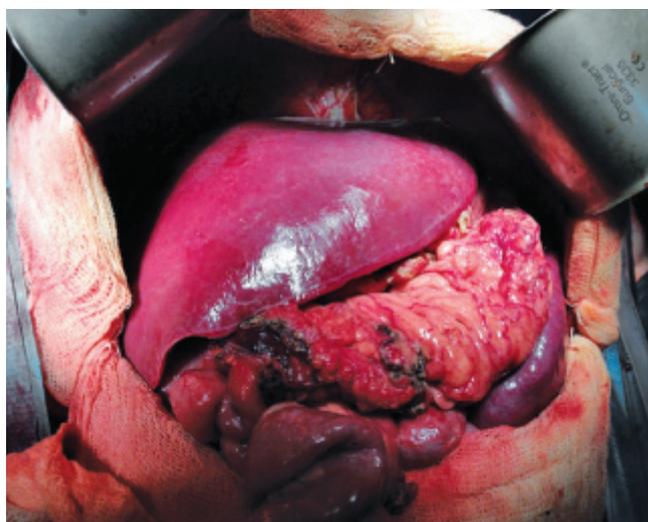


Рис. 5. Окончательный вид печени после трансплантации

Послеоперационный период протекал без осложнений. В отделении проводилась иммуносупрессивная (к моменту выписки програф 4 мг/сут), инфузионно-трансфузионная, антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, гастропротективная, антиагрегантная, антикоагулянтная, вазодилатирующая, симптоматическая терапия.

Пациентка выписана из стационара на 35-е сутки после трансплантации. На момент выписки состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Живот мягкий, безболезненный. Стул окрашен 3 р/д. Кровообращение полностью компенсировано. Данные ЭХО-КГ и ЭКГ без отрицательной динамики.

УЗИ печеночного трансплантата: размеры трансплантата ПЗ – 6,9 см, КК – 10,2, паренхима однородная, печеночные артерии  $P_i$  – 1,01,  $IR$  – 0,64,  $V$  – 37 см/с, воротная вена – 0,8 см, ЛСК – 23 см/с, печеночные вены  $HV_0$ ,  $HPV$  0,8 см, желчные протоки не расширены. Селезенка: 10,6 × 2,83 см,  $S$  – 27,8 см<sup>2</sup>. По данным лабораторных методов диагностики, общий анализ крови: эр. –  $4 \times 10^{12}/л$ ,  $Hb$  – 116 г/л, лейкоц. –  $10,6 \times 10^9/л$ , тромбоциты –  $251 \times 10^9/л$ , п. – 1, с. – 37. Биохимический анализ крови: мочевины – 6,8 ммоль/л, креатинин – 15 ммоль/л, общ. белок – 63,8 г/л, альбумин – 36,8 г/л, АЛТ – 20 ед/л, АСТ – 30,8 ед/л, ГГТ – 47 ед/л (норма до 22,0), ЩФ – 206 ед/л (норма до 727), билирубин общ. – 12 ммоль/л (норма до 20,7). Коагулограмма: АЧТВ – 29 сек, протромбиновый индекс – 67%, фибриноген – 3361 мг/л.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, с удовлетворительной функцией печеночного трансплантата, без признаков декомпенсации кровообращения под наблюдением педиатра и детского кардиолога по месту жительства.

На момент написания статьи срок наблюдения после коррекции врожденного порока сердца составил 1,5 года с момента трансплантации печени. Состояние соответствует объему, сроку и тяжести перенесенного оперативного вмешательства. По данным инструментальных и лабораторных методов обследования отклонений не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанная хирургическая тактика последовательной двухэтапной коррекции сочетанной патологии сердца и печени недостаточно широко представлена в доступной литературе. Тем не менее в последнее время она получает все большее распространение вследствие ее высокой эффективности, особенно у детей раннего возраста.

Полученные нами результаты свидетельствуют о возможности выполнения коррекции сочетанного порока сердца и печени двухэтапным методом. Вы-

полнение первым этапом хирургической коррекции врожденного порока протекает без выраженных последствий для функции печени и гемодинамических нарушений. Современные методы хирургической, перфузиологической и анестезиологической техники позволяют максимально сократить период инвазивных манипуляций – время искусственного кровообращения, время ишемии миокарда – избежать использования больших доз кардиоплегических растворов и кровезаменителей. Все вышеизложенное минимизирует отрицательное воздействие операции на функцию печени.

Выполнение кардиохирургического этапа при сочетании врожденного порока сердца и цирроза печени целесообразно проводить в первую очередь. Коррекция нарушений гемодинамики нивелирует противопоказания к трансплантации печени со стороны сердечно-сосудистой системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Axelrod D., Koffron A., Dewolf A. et al. Safety and efficacy of combined orthotopic liver transplantation and coronary artery bypass grafting. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1386–1390.
2. Barreiros A.P., Post F., Hoppe-Lotichius M. et al. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl.* 2010; 16: 314–323.
3. Eckhoff D.E., Frenette L., Sellers M.T. et al. Combined cardiac surgery and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 7: 60–61.
4. Fricker F.J., Griffith B.P., Hardesty R.L. et al. Experience with heart transplantation in children. *Pediatrics.* 1987; 79: 138–146.
5. Kniepeiss D., Iberer F., Grasser B., Schaffellner S., Tscheliessnigg K.H. Combined coronary artery bypass grafting and orthotopic liver transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 817–818.
6. Manas D.M., Roberts D.R., Heavyside D.W. et al. Sequential coronary artery bypass grafting and orthotopic liver transplantation: a case report. *Clin. Transplant.* 1996; 10: 320–322.
7. Parker B.M., Mayes J.T., Henderson J.M., Savage R.M. Combined aortic valve replacement and orthotopic liver transplantation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2001; 15: 474–476.
8. Plotkin J.S., Scott V.L., Pinna A., Dobsch B.P., DeWolf A.M., Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl. Surg.* 1996; 2: 426–430.
9. Raichlin E., Daly R.C., Rosen C.B. et al. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation.* 2009; 27: 219–225.
10. Starzl T.E., Bilheimer D.W., Bahnson H.T. et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet.* 1984; 23: 1382–1383.

Статья поступила в редакцию 29.01.2014 г.

## ЦИНАКАЛЦЕТ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ветчинникова О.Н.<sup>1</sup>, Щербакова Е.О.<sup>1</sup>, Полякова Е.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Отдел лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность цинакалцета в лечении гиперпаратиреоза (ГПТ) у реципиентов ренального трансплантата. **Материалы и методы.** В течение года 3 пациенткам с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 44–80 мл/мин) и ГПТ (паратиреоидный гормон – ПТГ 320–348 пг/мл), резистентным к лечению активными формами витамина D и гиперкальциемией (2,6–3,1 ммоль/л), проводилось лечение цинакалцетом (начальная доза – 30 мг/сут, поддерживающая – 60–15 мг/сут) с присоединением через 2–3 мес. альфакальцидола (0,25–0,75 мкг/сут). Исследованы сывороточные концентрации и почечная экскреция кальция и фосфора, ПТГ, функция почечного трансплантата (креатинин крови, СКФ, плазменная концентрация такролимуса), минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в различных отделах скелета (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). **Результаты.** Через месяц уровень кальция в крови нормализовался, уровень ПТГ снизился в 1,2–3,2 раза. Через год у двух пациенток уровень в крови ПТГ нормализовался, у одной составил 142 пг/мл. Почечная экскреция кальция изменялась неодинаково – у двух пациенток постепенно увеличивалась, не выходя за пределы физиологической нормы, и у одной оставалась стабильной. Общей закономерности в динамике сывороточной концентрации и мочевой экскреции фосфора не отмечено. Функция почечного трансплантата сохранялась стабильной – СКФ 46–76 мл/мин. МПКТ в дистальном отделе костей предплечья, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у двух пациенток осталась прежней, у одной увеличилась соответственно на 14, 6 и 7%. Нежелательные явления отсутствовали. **Заключение.** Применение цинакалцета перспективно для коррекции ГПТ у реципиентов ренального трансплантата.

*Ключевые слова:* цинакалцет, гиперпаратиреоз, функционирующий почечный трансплантат.

## CINACALCET IN TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM IN RECIPIENTS OF RENAL GRAFT

Vetchinnikova O.N.<sup>1</sup>, Shcherbakova E.O.<sup>1</sup>, Polyakova E.Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Faculty of Postgraduate Medical, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Radiology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

**Aim.** Evaluate the efficacy and safety of cinacalcet in the treatment of hyperparathyroidism (HPT) in renal transplant recipients. **Materials and methods.** During the year, three patients with satisfactory functioning kidney transplant (glomerular filtration rate – GFR 44–80 ml/min) and HPT (parathyroid hormone – PTH 320–348 pg/ml), resistant to treatment with active forms of vitamin D and hypercalcemia (2,6–3,1 mmol/l) were treated with cinacalcet (initial dose of 30 mg/day, supporting – 60–15 mg/day) with the added in 2–3 months alfacalcidol (0,25–0,75 µg/day). Investigated the serum concentrations and renal excretion of calcium and phosphorus, PTH, renal transplant function (blood creatinine, GFR, plasma concentrations of tacrolimus), bone mineral density (BMD) in different parts of the skeleton (dual energy X-ray absorptiometry). **Results.** A month later, the level of calcium in the blood to normal, PTH levels decreased by 1,2–3,2 times. A year later, in two patients, blood levels of PTH was back to normal, one – up – 142 pg/ml. Renal excretion of calcium varied differently – in two patients increased gradually, without exceeding the physiological norm, and in one – remained stable. General pattern in the dynamics of serum concentration and urinary excretion of phosphorus was not observed. Renal graft function remained stable – GFR 46–76 ml/min. BMD of the distal forearm, femoral neck and lumbar spine in two patients remained the same, in one – increased by 14, 6 and 7%. Adverse events were absent. **Conclusion.** Application of cinacalcet is promising for the correction of HPT in renal transplant recipients.

*Key words:* cinacalcet, hyperparathyroidism, functioning renal graft.

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – одно из осложнений, часто сопровождающих хроническую болезнь почек (ХБП), обусловленное тесной взаимосвязью между функциями почек, околощитовидных желез (ОЩЖ) и костной системы. Успешная трансплантация почки нивелирует характерные для диализных пациентов расстройства кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. Однако доля пациентов с персистирующим вторичным (по терминологии ряда авторов – третичным) ГПТ остается высокой – от 17 до 50% в течение первого года после пересадки почки. Повышенные предтрансплантационные уровни в крови ПТГ, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ), т. е. тяжелый вторичный ГПТ, существенно увеличивают риск персистенции посттрансплантационного ГПТ, особенно при неустойчивой функции почечного трансплантата. Развитию ГПТ после пересадки почки также могут способствовать дефекты метаболизма витамина D, экспрессии витамин-D-чувствительных и кальций-чувствительных рецепторов, проводимая иммуносупрессивная терапия, хотя в отношении этих факторов мнение исследователей не совпадает [1].

ГПТ у реципиентов ренального трансплантата (равно как первичный ГПТ и вторичный ГПТ при ХБП) вызывает в организме полиорганную дисфункцию. Среди серьезных его проявлений – гиперкальциемия, которая регистрируется более чем в 50% случаев в первые три месяца и в 5–10% случаев в течение первого года посттрансплантационного периода. Гиперкальциемия является серьезным фактором риска развития внескелетной кальцификации, ухудшения функции трансплантированной почки и повышенной летальности реципиентов. Другое проявление посттрансплантационного ГПТ – формирование костной патологии, в частности снижение минеральной костной массы, преимущественно в костях с кортикальным типом строения, предрасполагающее к возникновению костных переломов [2]. К последствиям посттрансплантационного ГПТ относятся также расстройства

углеводного, липидного обменов, артериальная гипертензия, кардиомиопатия.

Внедрение в клиническую практику цинакалцета гидрохлорида существенно расширило терапевтические возможности ГПТ. Цинакалцет – препарат из класса кальцимитетиков, являющийся аллостерическим модулятором кальций-чувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток ОЩЖ. Снижая порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций, препарат непосредственно подавляет синтез и секрецию ПТГ, а также гиперплазию ОЩЖ. Клинические наблюдения за диализными пациентами с вторичным ГПТ, в том числе и собственное, убедительно продемонстрировали способность цинакалцета снижать и длительно поддерживать в пределах целевых значений уровень ПТГ в крови, параллельно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, тем самым предупреждая развитие костной патологии, сосудистой кальцификации и других последствий ГПТ [3–5]. Цинакалцет нашел применение и в лечении первичного ГПТ с целью коррекции гиперкальциемии у пациентов, которым невозможно выполнение хирургического пособия [6]. Накапливаются результаты использования цинакалцета и при ГПТ у реципиентов ренального трансплантата. Несколько зарубежных публикаций сообщают об успешном контроле посттрансплантационного ГПТ с нормализацией кальций-фосфорного обмена и улучшением костного метаболизма (табл. 1).

Приводим первый собственный опыт использования цинакалцета в лечении ГПТ у реципиентов почечного трансплантата.

Под наблюдением находились 3 пациентки, имеющие функционирующий почечный трансплантат. На этапе диализной терапии двое имели тяжелого течения вторичный ГПТ, одна – рецидив вторичного ГПТ после перенесенной субтотальной паратиреоидэктомии. В посттрансплантационном периоде у пациенток сохранялся ГПТ, резистентный к терапии синтетическими аналогами активной формы витамина D и с развитием гиперкальциемии.

---

*Ветчинникова Ольга Николаевна* – д. м. н., профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация. *Щербакова Евгения Оттовна* – к. м. н., ассистент той же кафедры. *Полякова Елена Юрьевна* – к. м. н., н. с. отдела лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

**Для корреспонденции:** Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел. 8 (495) 684-57-91. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru.

*Vetchinnikova Olga Nikolaevna* – professor of Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation. *Shcherbakova Evgenija Ottovna* – assistant at the same Chair. *Polyakova Elena Yurjevna* – research fellow department of radiology M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation.

**For correspondence:** Vetchinnikova Olga Nikolaevna. Address: 129110, Moscow, Shchepkina, 61/2.

Tel. 8 (495) 684-57-91. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru.

Таблица 1

**Результаты применения цинакалцета для лечения ГПТ у больных ХБП  
после трансплантации почки**

Авторы	Число пациентов	Наблюдение	Показание к назначению	Результат (изменение уровня в крови)		
				Кальций	ПТГ	Креатинин
Serra et al. [7]	11	10 нед.	Гиперкальциемия	Уменьшился на 1,2 мг/дл	Уменьшился на 21%	Не изменился
Kruse et al. [8]	14	1 мес.	Гиперкальциемия	Уменьшился на 1,2 мг/дл	Не изменился	Увеличился
Srinivas et al. [9]	11	3 мес.	Гиперкальциемия	Уменьшился на 1,6 мг/дл	Не изменился	Не изменился
Leca et al. [10]	10	1 мес.	Гиперкальциемия	Уменьшился на 1,4 мг/дл	Уменьшился на 40–50%	Не изменился
Szwarc et al. [11]	9	6 мес.	Гиперкальциемия	Уменьшился на 1,2 мг/дл	Уменьшился на 13%	Не изменился
El-Amm et al. [12]	18	6 мес.	Гиперкальциемия (11) ГПТ (7)	Уменьшился на 0,8 мг/дл	Уменьшился на 42%	Увеличился без изменения СКФ
Apostolou et al. [13]	7	3–18 мес.	Гиперкальциемия	Уменьшился на 1,8 мг/дл	Уменьшился на 57%	Не изменился
Falck et al. [14]	14: 8 – циклоспорин А (СуА) 6 – такролимус (Тас)	8 дней	Гиперкальциемия	Уменьшился на 0,16 ммоль/л (СуА) Не изменился (Тас)	–	Увеличился (СуА) Не изменился (Тас)

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) передней поверхности шеи у каждой из них определялось единичное узловое образование; при цитологическом исследовании материала, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии, обнаружены гиперплазированные главные клетки ОЦЖ (паратироциты) с наличием в них зернистости (секреторные гранулы с ПТГ).

Демографическая и клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 2.

Пациентки отвечали следующим критериям включения в протокол лечения цинакалцетом:

- наличие гиперкальциемии (сывороточная концентрация общего кальция, скорректированная на сывороточную концентрацию альбумина более 2,5 ммоль/л);
- плазменная концентрация паратиреоидного гормона ПТГ более 70 пг/мл;
- длительность посттрансплантационного периода более 6 месяцев;
- стабильная функция почечного трансплантата;
- стабильная схема иммуносупрессивной терапии.

Начальная доза цинакалцета составила 30 мг/сут, максимальная – 60 мг/сут, минимальная – 15 мг/сут; титрование дозы проводили под контролем плазменной концентрации ПТГ. Через 2–3 мес. от начала приема цинакалцета к лечению добавлен альфакальцидол в дозе 0,25–0,75 мкг/сут. Другие препараты, влияющие на кальций-фосфорный и костный метаболизм (диуретики, бифосфонаты, кальцийсодержащие препараты), пациентки не принимали.

На данный момент длительность наблюдения составляет 12 мес., пациентки продолжают назначенную терапию.

Интактный ПТГ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов «ELSA-NGH» (Франция) (границы физиологической нормы 11–62 пг/мл), биохимические показатели сыворотки крови и мочи – по стандартным методикам. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева). Плазменная концентрация такролимуса определялась иммуноферментным методом и контролировалась ежемесячно. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в различных отделах скелета исследовалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Лечение цинакалцетом оказалось эффективным у всех трех больных; ни одна из них на протяжении всего срока наблюдения не имела желудочно-кишечных расстройств. Динамика параметров кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и функционального состояния почечного трансплантата на фоне лечения цинакалцетом представлена в табл. 3.

Снижение уровня ПТГ в крови началось с 1-го месяца приема цинакалцета, достигнув целевых значений к 6–8 мес. лечения у 2 пациенток. У первой пациентки через полгода уровень ПТГ в крови составил 34 пг/мл. После снижения дозы цинакалцета до 15 мг/сут отмечено постепенное, в течение 2 мес., нарастание уровня ПТГ до 154 пг/мл. Доза

Таблица 2

**Демографическая и клиническая характеристика реципиентов почечного трансплантата**

Показатель	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3
Возраст, лет	24	51	40
Длительность диализной терапии, лет	2,5	11	7
Длительность вторичного ГПТ в предтрансплантационном периоде, лет	>2,5	5	4
Длительность посттрансплантационного периода, мес.	12	26	9
Схема базисной иммуносупрессивной терапии	Тас + ММФ + П*	Тас + ММФ + П*	Тас + ММФ + П*
Креатинин крови, ммоль/л	0,11	0,13	0,08
СКФ, мл/мин	62	44	80
ПТГ, пг/мл	320	348	335
Кальций (общий), ммоль/л	2,6	2,8	3,1
УЗИ передней поверхности шеи	Единичный узел 7 × 6 мм в проекции левой нижней ОЩЖ	Единичный узел 7 × 4 мм в проекции левой верхней ОЩЖ	Единичный узел 16 × 10 мм в проекции правой нижней ОЩЖ
Длительность приема цинакалцета, мес.	12	12	12
Доза цинакалцета, мг/сут	45	45	60

*Примечание.* \* – Тас – такролимус; ММФ – микофенолата мофетил; П – преднизолон.

цинакалцета возвращена к исходной – 30 мг/сут, уровень ПТГ к концу 1-го года наблюдения составил 81 пг/мл. У второй пациентки при дозе цинакалцета 30 мг/сут регистрировалось плавное снижение уровня в крови ПТГ, однако к концу первого полугодия он составил 142 пг/мл. Увеличение дозы цинакалцета до 60 мг/сут привело к нормализации содержания ПТГ в крови. На данный момент поддерживающая доза препарата у этой пациентки составляет 45 мг/сут. У третьей пациентки снижение сывороточной концентрации ПТГ происходило медленнее, чем у первых двух. К концу 1-го года лечения цинакалцетом в дозе 60 мг/сут (в комбинации с альфакальцидолем в дозе 0,75 мкг/сут) ПТГ достиг 141 пг/мл.

В отличие от ПТГ снижение сывороточной концентрации кальция происходило быстрее – уже к концу 1-го месяца у двух пациенток наступила нормализация данного параметра и у одной развилась гипокальциемия. Через 2 мес. от начала лечения гипокальциемия регистрировалась и у остальных. При этом суточная экскреция кальция с мочой изменялась неодинаково – у двух пациенток постепенно увеличивалась, не выходя за пределы физиологической нормы, и у одной оставалась стабильной на протяжении всего срока наблюдения. Общей закономерности в динамике сывороточной концентрации и мочевой экскреции фосфора не отмечено, хотя у первых двух пациенток в разные сроки наблюдения увеличивалось содержание фосфора в крови на 0,2–0,4 ммоль/л, а у 1-й и 3-й – повышалась мочевая экскреция фосфора. Меньшие значения и колебания мочевой экскреции кальция и фосфора имели место у второй пациентки.

Снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) прослеживалось только у одной пациентки,

две других исходно имели нормальную активность данного фермента. Какой-либо закономерности в изменении сывороточной концентрации креатинина и СКФ не отмечено. Также не регистрировалось значимых колебаний плазменной концентрации такролимуса и дозы применяемых препаратов.

При повторной денситометрии через 1 год у 2 пациенток МПКТ в дистальном отделе костей предплечья, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника осталась на прежнем уровне, у одной увеличилась соответственно на 14, 6 и 7% (табл. 4).

## КОММЕНТАРИЙ

Наше первое наблюдение свидетельствует о перспективности и безопасности применения цинакалцета для лечения ГПТ у больных ХБП V стадии, перенесших успешную трансплантацию почки, и это в полной мере согласуется с ранее опубликованными данными [7–13].

Главный результат длительного приема цинакалцета – подавление функции ОЩЖ, подтверждаемое снижением плазменной концентрации ПТГ. Обращает внимание, что у одной нашей пациентки уровень ПТГ в крови снижался замедленным темпом, не достигнув к концу первого года лечения целевого уровня. Это может быть связано с небольшой дозой цинакалцета или, возможно, формированием нодулярной гиперплазии ОЩЖ. Группа японских исследователей показала, что при нодулярной гиперплазии ОЩЖ, клиническим эквивалентом которой при УЗИ служит диаметр железы более 1 см (у нашей пациентки 1,6 см), может возникнуть резистентность к проводимой цинакалцетом терапии [15].

Таблица 3

**Динамика состояния костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена  
на фоне лечения цинакалцетом**

Показатель крови	Наблюдение, мес.	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3
ПТГ, пг/мл	0	320	348	335
	1	100	270	270
	6	34	147	223
	12	81	84	141
Кальций (общий), ммоль/л	0	2,6	2,8	3,1
	1	1,9	2,2	2,3
	6	2,3	2,4	2,2
	12	2,2	2,3	2,3
Фосфор, ммоль/л	0	1,1	0,9	1,0
	1	1,3	0,8	0,8
	6	1,1	1,2	0,9
	12	1,0	1,0	0,7
ЩФ, ед./л (норма 26–115)	0	63	144	57
	1	56	138	83
	6	67	122	60
	12	65	67	43
Экскреция кальция с мочой, ммоль/сут (норма 2,5–7,5)	0	2,1	2,0	3,5
	1	2,5	1,7	3,7
	6	2,2	2,0	5,8
	12	4,3	2,1	5,9
Экскреция фосфора с мочой, ммоль/сут (норма 12,9–42,0)	0	20,8	9,3	32,1
	1	17,9	9,5	30,9
	6	18,1	8,3	28,9
	12	18,3	12,1	22,9
Креатинин крови, ммоль/л	0	0,12	0,13	0,09
	1	0,09	0,12	0,09
	6	0,09	0,15	0,08
	12	0,11	0,12	0,09
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	0	56	44	77
	1	64	46	82
	6	63	40	84
	12	65	46	76
Концентрация такролимуса в крови, нг/мл	0	7,5	5,7	7,5
	1	10,0	6,8	6,1
	6	7,0	4,5	9,6
	12	9,5	6,7	6,0

Таблица 4

**Динамика МПКТ в различных отделах скелета на фоне лечения цинакалцетом**

	Дистальный отдел костей предплечья		Шейка бедренной кости		Поясничный отдел позвоночника (L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> )	
	0	12 мес.	0	12 мес.	0	12 мес.
Пациентка 1 T-score, SD BMD, г/см <sup>2</sup>	-0,3 0,561	-0,3 0,564	-0,5 0,864	-0,6 0,873	-1,7 0,858	-1,6 0,869
Пациентка 2 T-score, SD BMD, г/см <sup>2</sup>	-4,2 0,362	-4,3 0,353	-2,8 0,602	-2,2 0,672	-3,3 0,713	-3,2 0,727
Пациентка 3 T-score, SD BMD, г/см <sup>2</sup>	-3,5 0,392	-2,4 0,448	-1,1 0,813	-0,6 0,865	-1,7 0,855	-1,2 0,914

Другой важный итог лечения цинакалцетом – нормализация содержания кальция в крови. По мнению Borchhardt К.А. и соавт. [16], исчезновение гиперкальциемии, сопровождающей посттрансплантационный ГПТ, происходит вследствие уменьшения реабсорбции кальция в петле Генле и увеличения его мочевой экскреции на фоне снижения плазменной концентрации ПТГ, хотя не у всех, в том числе и наших, пациентов обнаруживалась такая взаимосвязь. Очень вероятно, что нормализация сывороточного кальция наступает в результате подавления интенсивности костного метаболизма на фоне снижения секреции ПТГ [7, 12].

У наблюдаемых нами больных не выявлено четкой закономерности в изменении содержания фосфора в крови и суточной моче. Между тем информация о влиянии терапии цинакалцетом на обмен фосфора в посттрансплантационном периоде остается противоречивой. Одни авторы отметили нарастание уровня фосфора в крови, другие не увидели подобной закономерности [2, 7, 8, 13]. Предположительно увеличение сывороточной концентрации фосфора может быть следствием изменения контролируемой ПТГ и фосфотонинподобными субстанциями почечной экскреции, а может быть и других механизмов, в частности функциональным состоянием почек. Скорее всего, снижение СКФ у 2-й пациентки обусловили минимальные колебания суточной экскреции с мочой кальция и фосфора.

Отдельного внимания заслуживает факт стабилизации минеральной костной массы, а у некоторых больных – уменьшение ее дефицита, о чем сообщают также Vergua С. с соавт. [17] и El-Amm J.M. с соавт. [12]. Улучшение костного метаболизма и костной структуры на фоне лечения цинакалцетом, подтвержденное костной цитоморфометрией, убедительно доказано в многоцентровом открытом дескриптивном исследовании BONAFIDE, включавшем диализных больных с вторичным ГПТ. Через 1 год лечения цинакалцетом установлено уменьшение скорости костеобразования, выраженности остеопороза, а также улучшение в целом гистологической картины костной ткани с нормализацией последней в 26% случаев [18]. Близкие данные получены Borchhardt К.А. с соавт. [2], наблюдавших 10 реципиентов почечного трансплантата, которым назначался цинакалцет в связи с посттрансплантационным ГПТ и гиперкальциемией. Улучшение структуры костной ткани, скорее всего, является следствием нормализации уровня ПТГ в крови, влекущей за собой восстановление кальций-фосфорного гомеостаза и костного метаболизма. В то же время предполагается и наличие прямого позитивного воздействия цинакалцета на костный метаболизм [8].

Наши пациентки на протяжении всего срока наблюдения имели стабильную функцию почеч-

ного трансплантата и незначительные колебания плазменной концентрации такролимуса, однако и в этом вопросе сохраняется неясность. Сообщается как об отсутствии изменения содержания креатинина в крови, так и о его повышении (табл. 1). Последнее, по мнению El-Amm J.M. и соавт. [10], является закономерным, связанным с хронической трансплантационной нефропатией процессом, поскольку ежемесячный темп увеличения сывороточной концентрации креатинина оказался одинаков и до начала приема цинакалцета, и на этапе лечения этим препаратом. В то же время установлено изменение фармакокинетики такролимуса – снижение его плазменной концентрации – и накопление одного наиболее нефротоксичного из метаболитов циклоспорина А на фоне приема цинакалцета [14]. По-видимому, проведение контролируемого рандомизированного исследования позволит ответить на сохраняющиеся вопросы.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют отнести цинакалцет к эффективным лекарственным средствам для коррекции ГПТ у реципиентов ренального трансплантата, применение которого будет способствовать улучшению их медико-социальной реабилитации и снижению потребности в хирургическом лечении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., Maes B., Bammens B., Vanrenterghem Y.* Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1281–1287.
2. *Borchhardt K.A., Diarra D., Sulzbacher I., Benesch T., Haas M., Sunder-Plassmann G.* Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 482–489.
3. *Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Полякова Е.Ю.* Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования). *Лечащий врач.* 2012; 1: 54–58.  
*Vetchinnikova O.N., Vatazin A.V., Polyakova E.J.* Cinacalcet in the treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism (study results of single center). *The attending doctor.* 2012; 1: 54–58 (in rus).
4. *Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L.* Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1516–1525.
5. *Meola M., Petrucci I., Barsotti G.* Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 982–989.
6. *Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S., Guo M.D., Turner S.A., Shoback D.* Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 135–141.

7. Serra A.L., Schwarz A.A., Wick F.H., Marti H-P., Wuthrich R.P. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1315–1319.
8. Kruse A.E., Eisenberger U., Frey F.J., Mohaupt M.G. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1311–1314.
9. Srinivas T.R., Schold J.D., Womer K.L., Kaplan B., Howard R.J., Bucci C.M., Meier-Kriesche H.U. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 323–326.
10. Leca N., Laftavi M., Gundroo A., Kohli R., Min I., Karam J., Sridhar N., Blessios G., Venuto R., Pankewycz O. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am. J. Transplant.* 2006; 10: 2391–2395.
11. Szwarc I., Argiles A., Garrigue V., Delmas S., Chong G., Deleuze S., Mourad G. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2006; 82: 675–680.
12. El-Amm J.M., Doshi M.D., Singh A., Migdal S., Morawski K., Sternbauer D., Cincotta E., West M.S., Losanoff J.E., Gruber S.A. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 83 (5): 546–549.
13. Apostolou T., Kollia K., Damianou L., Kaitioti H., Kotsiev V., Dracopoulos S., Vougas V., Hadjiconstantinou V. Hypercalcemia due to resistant hyperparathyroidism in renal transplant patients treated with the calcimimetic agent cinacalcet. *Transplantation Proceedings.* 2006; 38: 3514–3516.
14. Falck P., Vethe N.T., Asberg A., Midtvedt K., Bergan S., Reubsaet J.L.E. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1048–1053.
15. Okada M., Tominaga Y., Izumi K., Nobata H., Yamamoto T., Hiramitsu T., Tsujita M., Goto N., Nanmoku K., Watarai T., Uchida K. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther. Apher. Dial.* 2011; 15 (Suppl. 1): 33–37.
16. Borchhardt K.A., Heinzl H., Mayerwöger E., Hörl W.H., Haas M., Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2008; 86: 919–924.
17. Bergua C., Torregrosa J.V., Fuster D., Gutierrez-Dalmau A., Oppenheimer F., Campistol J.M. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008; 86: 413–417.
18. Behets G., Spasovski G., Spiegel D.M., Sterling L., Goodman W.G., Broe M.De., D'Haese P. Bone histomorphometry before and after 12 months of treatment with cinacalcet among dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT). Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20–23, 2012.
19. Chattopadhyay N., Yano S., Tfelt-Hansen J. Mitogenic action of calcium-sensing receptor on rat calvarial osteoblasts. *Endocrinology.* 2004; 145: 3451–3455.

Статья поступила в редакцию 25.10.2013 г.

## ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ. ИСТОРИЯ, РАЗВИТИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ

*Поз Я.Л., Строков А.Г., Копылова Ю.В.*

Отделение гемодиализа ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

В настоящее время гемодиализация является наиболее эффективной методикой диализа благодаря комбинации диффузионного и конвективного транспорта через мембрану гемодиализатора. В первой части обзора рассмотрены исторические, технические аспекты и международные стандарты для онлайн гемодиализации.

*Ключевые слова:* терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, гемодиализация, стандарты.

## HEMODIAFILTRATION. HISTORY, EVOLUTION, CONTEMPORARY STANDARDS

*Poz Y.L., Strokov A.G., Kopylova Y.V.*

Hemodialysis division «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

At present, online hemodiafiltration is the most effective dialysis modality as it uses a combination of diffusive and convective transmembrane solute transport. First part of this review summarizes historical, technical aspects and international standards for online hemodiafiltration.

*Key words:* ESRD, dialysis, hemodiafiltration, standards.

Программный гемодиализ (ГД) до настоящего времени является наиболее распространенным методом заместительной терапии при терминальной почечной недостаточности (ТПН). Несмотря на совершенствование диализных технологий, смертность в этой группе пациентов в десятки раз превышает данный показатель в общей популяции. Главной причиной смерти у больных на ГД являются заболевания сердечно-сосудистой системы. У 74% пациентов, начинающих диализное лечение, эхокардиография выявляет гипертрофию левого желудочка [1]. Снижение эластичности стенок крупных артерий, проявляющееся увеличением скорости пульсовой волны и толщины интимы сонной артерии, является характерной особенностью таких больных и ассоциировано с высокой смертностью [2, 3]. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний только частично объясняют эти наблюдения. В то же время такие причины, как уремическая интоксикация, увеличенный оксидативный стресс, микровоспаление, анемия, по мнению многих авторов, могут быть вовлечены в развитие ускоренного атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии [4–6]. Кроме того, существенную роль могут играть факторы, связанные с основным заболеванием и диализным лечением –

перегрузка жидкостью, иммунологическая реакция на контакт крови с инородными поверхностями и контаминация диализирующего раствора. Задержка уремических токсинов, особенно так называемых «средних молекул» (вещества с молекулярной массой (ММ) более 500 Д), связана с очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии у диализных пациентов [5, 6]. Так как вещества со «средней» ММ наиболее эффективно удаляются фильтрацией (конвекцией), гемодиализация (ГДФ) как метод, сочетающий диффузию и конвекцию, представляется оптимальным для адекватной коррекции уремии. Многие исследования посвящены влиянию конвективных методов на выведение различных среднемолекулярных веществ, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин и лептин. Особый интерес вызывает выведение фосфата, так как, по данным ряда авторов, гиперфосфатемия является независимым фактором, влияющим на общую смертность пациентов с ТПН [7, 8]. Наконец, ряд неопределенных субстанций средней ММ, накапливаясь в организме пациентов с ТПН, играют важную роль в метаболизме таких веществ, как конечные продукты гликирования, асимметричный диметиларгинин и гомоцистеин, которые участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Удаление этих субстанций в процессе ГДФ может способствовать уменьшению сердечно-сосудистой патологии и снижению смертности пациентов на программном ГД.

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДИК ГДФ

В 1967 году Lee W. Henderson с соавторами опубликовали статью «Очищение крови с помощью ультрафильтрации (УФ) и замещения жидкостью (диафильтрация)», в которой описали новый метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), основанный на конвекции [9]. Его подробная характеристика под названием «гемодиализация» была представлена в 1975 году [10]. Впоследствии название было изменено на «гемофильтрация». ГДФ как метод в сегодняшнем понимании впервые предложили Н. Leber с соавт. в Германии в 1978 г., когда в статье «Гемодиализация: новая альтернатива гемофильтрации и традиционному гемодиализу» был описан новый метод очищения крови, сочетающий диффузию и конвекцию [11]. Как следует из оригинальной характеристики, ГДФ – это экстракорпоральная техника ЗПТ, использующая высокопроницаемую мембрану и сочетающую диффузию и конвекцию для увеличения выведения веществ с широким спектром ММ. УФ превышает желаемую потерю веса, и следовательно, для достижения целевого баланса жидкости пациенту необходимо введение замещающего раствора (ЗР). В процессе отработки нового метода определенную проблему составил выбор мембраны, обладающей одинаково эффективными диффузионными и конвекционными характеристиками. Целлюлозные мембраны являются гидрофильными, имеют небольшую толщину (10–20 мкм) и обеспечивают хорошую диффузию, а следовательно, и клиренс низкомолекулярных соединений. Синтетическое волокно имеет внутренний плотный слой, окруженный микропористой структурой с общей толщиной 40–100 мкм. Полимеры гидрофобны, высокая гидравлическая проницаемость и просеивающая спо-

собность делают их адекватными для конвекции, однако значительная толщина существенно ухудшает диффузию. Эти высокопроницаемые мембраны использовались только для гемофильтрации. В дальнейшем было разработано новое поколение синтетических мембран с комбинированной гидрофильно-гидрофобной структурой и уменьшенной толщиной стенки. Новые мембраны состояли из полисульфона, полиамида, полиметилметакрилата, полиакрилонитрила и других полимеров, смешанных в разных пропорциях с гидрофильными веществами, такими как поливинилпирролидон. Эти достижения обеспечили дальнейшее развитие метода ГДФ [12]. Следующим технологическим этапом в развитии метода ГДФ стали разработка систем контроля УФ и применение их в стандартных диализных аппаратах. Как только проблема контроля УФ была решена, стала очевидна необходимость систем балансирования замещающей жидкости для проведения безопасной ГДФ.

Первые аппараты, оснащенные специальными балансировочными устройствами, обеспечивали управляемое введение до 9 литров ЗР и контролируемую УФ до 15 литров за процедуру. В таких устройствах для ГДФ использовали фабричную замещающую жидкость, расфасованную в пластиковые пакеты. В качестве буфера ЗР содержал ацетат или лактат натрия, и лишь в последние годы стали применять растворы на основе бикарбоната. При безацетатной биофильтрации, проводящейся с диализатом, не содержащим буфера, в качестве ЗР используется изотоничный раствор бикарбоната натрия в объеме 8–10 литров за процедуру [13]. Высокая стоимость коммерческого ЗР в упаковке и появление новых технических решений в приготовлении диализирующего раствора, пригодного для внутривенного введения, привели к созданию технологии, названной онлайн-ГДФ (ОЛ-ГДФ).

## ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА ГДФ

ГДФ – вид ЗПТ, который может применяться при лечении как острого повреждения почек, так

---

*Поз Яков Львович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Строков Александр Григорьевич* – д. м. н., зав. отделением гемодиализа того же центра. *Копылова Юлия Валерьевна* – к. м. н., врач-нефролог отделения гемодиализа того же центра.

**Для корреспонденции:** Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: 8 (499) 158-22-33. E-mail: [transpl\\_dialysis@mail.ru](mailto:transpl_dialysis@mail.ru).

*Poz Yakov Lvovich* – leading research fellow, clinical transplantology department, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Strokov Aleksandr Grigorievich* – head of hemodialysis division at the same center. *Kopylova Yulia Valerievna* – nephrologist, hemodialysis division at the same center.

**For correspondence:** Poz Yakov Lvovich. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya st., 1.

Tel. +7(499) 158-22-33. E-mail: [transpl\\_dialysis@mail.ru](mailto:transpl_dialysis@mail.ru).

и хронической почечной недостаточности. Этот метод использует комбинацию диффузионного и конвективного транспорта веществ через высокопроницаемую диализную мембрану. Диффузионный транспорт требует присутствия диализирующей жидкости, протекающей через диализатор по направлению, противоположному току крови. Для обеспечения конвективного транспорта необходим большой объем УФ, существенно превышающий количество жидкости, которое необходимо удалить пациенту. Баланс жидкости обеспечивается вливанием ЗР, который может поступать до фильтра (преддилюция), после фильтра (постдилюция) или внутрь фильтра. ЗР, или субституат, смешивается с кровью, и следовательно, должен быть стерильным, апиrogenным и сходным по электролитному составу с плазмой крови. Этот раствор может быть изготовлен промышленным образом и расфасован в пластиковые пакеты, а также производится из диализата в процессе процедуры при помощи последовательной УФ через специальные фильтры или (в случае внутренней дилюции) через мембрану диализатора непосредственно в кровь путем обратной фильтрации диализирующего раствора [14]. Движущей силой диффузионного транспорта через мембрану является разница концентраций между кровью и диализирующим раствором для каждого конкретного вещества. Скорость диффузии определяется размером молекулы и сопротивлением потоку. Это сопротивление обусловлено, главным образом, мембраной, однако протяженность пути для крови, то есть диаметр полого волокна, также имеет значение. Малые молекулы имеют преимущество, так как степень диффузии обратно пропорциональна кубическому корню из ММ. Все характеристики диффузионного транспорта диализатора выражает  $K_0A$ , коэффициент масс-переноса, характеризующий клиренс при определенных объемных скоростях тока крови и диализата, а также площади поверхности. Для достижения максимального диффузионного транспорта в клинической практике необходимо сохранять большой концентрационный градиент между кровью и диализатом. Скорость кровотока должна быть настолько высока, насколько позволяет сосудистый доступ. Старое практическое правило гласит, что целевым является соотношение между объемной скоростью кровотока и потоком диализата 1 : 2, однако при использовании современных диализаторов оптимальные результаты могут быть достигнуты при меньшем потоке диализирующего раствора [15]. Из трех контролируемых параметров (скорость кровотока, поток диализата и площадь поверхности диализатора) зависимый от пациента параметр – скорость кровотока – должен быть определяющим.

ГД на низкопроницаемых мембранах, чаще называемый традиционным, является хорошим примером диффузионной терапии. Низкопроницаемые мембраны характеризуются высокой диффузионной способностью, то есть растворенные вещества с низкой ММ легко перемещаются через поры в соответствии с концентрационным градиентом. Однако эти мембраны не позволяют обеспечить ни транспорт средних и крупных молекул, ни высокую УФ; конвективный компонент в этих условиях ничтожно мал. Повышение эффективности, достигаемое увеличением скоростей кровотока и диализирующего раствора и применением диализаторов с большей площадью мембраны, способствует лучшему удалению из крови низкомолекулярных веществ, таких как мочевины и креатинин, но мало влияет на транспорт более крупных молекул, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин [16].

Конвективный транспорт состоит в пассивном перемещении молекул растворенных веществ с током жидкости в процессе УФ через высокопроницаемые мембраны. Величина УФ определяется гидравлической проницаемостью мембраны и градиентом гидростатического давления на мембране, то есть трансмембранным давлением.

Проницаемость мембраны для растворенных веществ, характеристики просеивания, определяются размером пор и рядом ограничений, влияющих на «протаскивание» молекул через мембрану током жидкости. Коэффициент просеивания (S) данной мембраны для специфического растворенного вещества, значение между 0 и 1, представляет собой соотношение концентраций этого вещества в фильтрате и крови, при отсутствии его абсорбции на мембране. Кривая просеивания для данной мембраны показывает, как изменяется просеивание веществ с ростом ММ, которая соответствует размеру молекулы (рис. 1). Кривые, приведенные на рисунке, где S уменьшается от 1 до 0, характеризуют проницаемость

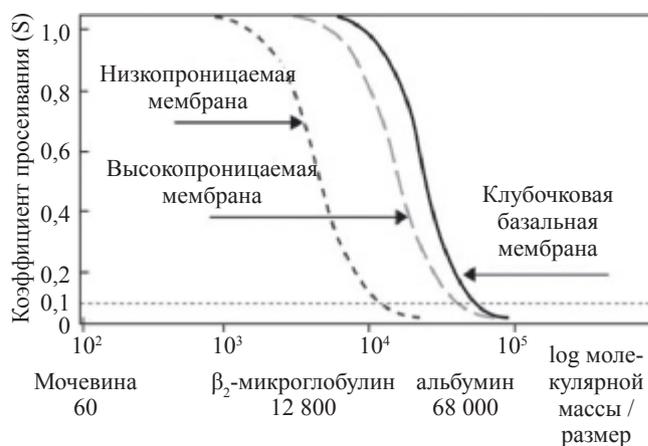


Рис. 1. Кривые просеивания для низко- и высокопроницаемых мембран и клубочковой базальной мембраны (адаптировано из [17])

мембран разных типов для веществ в зависимости от их ММ. Значение  $S = 0,1$  называется областью отсека. Мембраны, имеющие кривую просеивания, сходную с клубочковой базальной мембраной в виде круто снижающегося профиля, и область отсека немного ниже размера молекулы альбумина, идеальны для ГДФ. При контакте с кровью в результате физико-химического взаимодействия между компонентами крови и полимером мембраны ее просеивающие свойства могут изменяться. Таким образом, сравнение терапевтических возможностей различных мембран необходимо проводить в соответствующих условиях. Для всех растворенных веществ с  $S = 1$  конвективный клиренс равен скорости УФ. Количество удаляемого вещества зависит от его концентрации во входящей жидкости, то есть от того, используется ли цельная или разведенная кровь. Для веществ с  $S < 1$  концентрация должна быть умножена на соответствующий коэффициент просеивания.

Во время ГДФ диффузия и конвекция происходят одновременно, однако их общую эффективность для удаления различных веществ нельзя определить простым сложением. Диффузия снижает концентрацию низкомолекулярных соединений, что ведет к их меньшему конвективному удалению, а конвекция уменьшает скорость кровотока в диализаторе, и следовательно, движущую силу для диффузии. Кроме того, когда ЗР приготавливается онлайн, снижается поток диализата. Таким образом, при ГДФ конвекция мало влияет на выведение малых молекул, но ее эффект имеет возрастающее значение по мере увеличения ММ удаляемого вещества [18].

Математическая модель ГДФ показывает, что при совместном применении диффузии и конвекции 40–50% удельной УФ соответствует конвективному клиренсу, который может быть добавлен к клиренсу диффузионному [19]. Балансом между диффузией и конвекцией можно управлять. Конвекция обычно преобладает, что достигается заданием максимальной УФ (объема замещения – ОЗ). Без создания избыточного трансмембранного давления (ТМД) фильтрационная фракция (ФФ) может составлять 50% объема плазмы или 25–35% объема крови. Однако проведение ГДФ с оптимальным объемом фильтрации/замещения требует опытного персонала, и на деле процедуры выполняются в субоптимальных условиях, чтобы избежать частых алармов [20]. С этой точки зрения наиболее рациональны машины с автоматической регулировкой ТМД для достижения максимальной ФФ, и соответственно, максимальной эффективности [21]. Проблема низкой УФ и высокого ТМД может быть разрешена разведением крови до того, как начнется фильтрация (режим преддилюции). При этом, однако, снизится эффективность и диффузии, и конвекции, так как разведенная кровь будет содержать

меньшее количество растворенных веществ. Для достижения той же эффективности при прочих равных условиях преддилюционная ГДФ требует ОЗ в два раза большего, чем постдилюционная [22]. При постдилюции объем УФ полностью характеризует конвективный перенос. При преддилюции вычисление эффективного конвекционного объема требует учета разведения крови. В тех же случаях, когда имеет место неконтролируемое разведение, например, сочетание пре- и постдилюции или введение замещающего раствора внутрь фильтра, объем ультрафильтрата бесполезен для расчета эффективности процедуры, и с этой целью надо применять стандартные методы оценки. В отдельных случаях преддилюция может быть единственным методом, позволяющим обеспечить адекватную по эффективности ГДФ. Это, в частности, касается пациентов с высоким гематокритом или составом крови, ограничивающим фильтрацию, или пациентов с низким кровотоком в сосудистом доступе [23]. Компромиссным решением может быть использование ограниченной преддилюции, позволяющей избежать проблем с фильтрацией и повышением ТМД, в комбинации с постдилюцией – смешанное разведение (mixed dilution). Однако поддержание оптимального соотношения между скоростями введения замещающего раствора до и после фильтра представляет определенные трудности. Процедура с автоматической регулировкой баланса между пре- и постдилюционным замещением в зависимости от изменений трансмембранного давления впервые была проведена L. Pedrini в 2003 году [24] на аппарате Fresenius 4008H с системой онлайн-приготовления замещающего раствора. Устройство было модифицировано добавлением Y-образной инфузионной магистрали и дополнительного насоса на Y-ответвлении, который отводил часть общего инфузионного потока от точки постдилюции в точку преддилюции. Система обратной связи для управления ТМД имела задачу регулировать соотношение преддилюция/постдилюция таким образом, чтобы поддерживать общий объем инфузии постоянным в течение всей процедуры (рис. 2). Основной задачей авторов было разделение инфузии между пре- и постдилюцией для оптимизации ФФ с целью достижения лучших реологических и гидравлических условий внутри диализатора при максимальном ОЗ. Дальнейшие работы в области ГДФ со смешанным замещением привели к совершенствованию технологий, направленных на получение максимальной ФФ и минимизацию возможных осложнений, связанных с гемоконцентрацией в просвете полых волокон и нарушением проницаемости мембраны гемодиализатора за счет образования белкового геля. Так, L. Pedrini с соавт. предложили технику профилирования ТМД. В соответствии с заданной

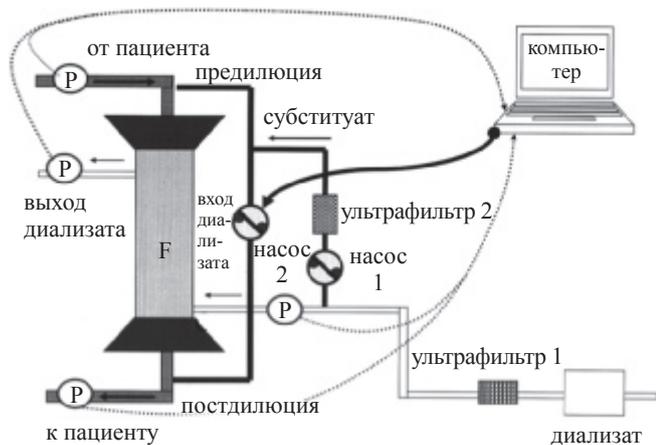


Рис. 2. Схема проведения ГДФ со смешанным замещением. F – гемодиализатор, P – датчики давления (адаптировано из [24])

программой значение ТМД увеличивалось каждые 30 мин от минимального ( $\approx 100$  мм рт. ст.) до максимального ( $\approx 300$  мм рт. ст.) установленного значения, по достижении которого более не изменялось. Управление ТМД осуществлялось перераспределением инфузии замещающего раствора до и после гемодиализатора в автоматическом режиме. Полученные авторами данные свидетельствуют о преимуществах данной методики: более высоком клиренсе  $\beta_2$ -микроглобулина при меньшей потере альбумина и сохранении высокой проницаемости мембраны гемодиализатора по сравнению с ГДФ, где ТМД поддерживается постоянным на максимальном значении в течение всей процедуры [25].

На достижение максимальной ФФ направлена одна из последних разработок Fresenius Medical Care (FMC) – система AutoSub plus – автоматическое управление ОЗ для высокообъемной ГДФ. Интегрированное в аппарат для гемодиализа устройство несколько раз в минуту анализирует динамический сигнал пульсовой волны, получая таким образом наиболее достоверную информацию о состоянии кровотока через гемодиализатор. На основании полученной информации система автоматически устанавливает максимально возможный ОЗ [26].

До настоящего времени ГДФ со смешанным разведением применяется в небольшом количестве центров, и результаты ее применения относятся к ограниченному числу пациентов. Тем не менее данные рандомизированных исследований, опубликованных к настоящему времени, свидетельствуют, что такой метод при оптимальных пропорциях замещения обеспечивает безопасные гидравлические и реологические условия, подобные таковым при преддилюционной ГДФ, но при этом достигается столь же эффективное удаление веществ с низкой и средней ММ, как при постдилюционной ГДФ с максимальной скоростью УФ [27].

## СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГДФ

Европейская рабочая группа по диализу (EUDIAL) – орган Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), созданный для улучшения исходов заболеваний почек с помощью совершенствования методов ЗПТ, предлагает следующее определение метода ГДФ.

*ГДФ – метод очищения крови, сочетающий диффузионный и конвективный транспорт веществ при помощи высокопоточных мембран с коэффициентом УФ более  $20 \text{ мл/час} \times \text{мм рт. ст./м}^2$  и коэффициентом просеивания для  $\beta_2$ -микроглобулина более 0,6. Эффективный конвективный объем составляет не менее 20% общего объема обработанной крови. Баланс жидкости осуществляется внешней инфузией стерильного, апиrogenного раствора в кровь пациента [28].*

## ВИДЫ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАЛИЗИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТИ В КАЧЕСТВЕ СУБСТИТУАТА

### Гемодиализация с внутренним замещением (Mid-Dilution)

Для реализации этого принципа применяется диализатор специальной конструкции (OLprug MD-190), в котором кровь, входя в диализатор, вначале протекает по контуру из внешних полых волокон навстречу току диализирующего раствора, затем в точке инфузии меняет направление на  $180^\circ$ , смешивается с замещающим раствором и по внутреннему (срединному) контуру движется в одном направлении с диализирующим раствором к выходу диализатора (рис. 3). Внутридилюционная ГДФ может обеспечивать более эффективное удаление средномолекулярных веществ, чем постдилюционная [30], однако характерной особенностью этого метода является риск возникновения высокого ТМД в первой секции диализатора, где происходит УФ. По данным Pedrini с соавт., при стандартном направлении кровотока этот показатель может превышать 700 мм рт. ст. Снизить этот риск можно, используя диализатор с большей поверхностью

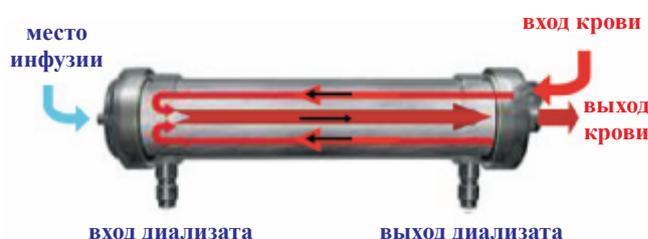


Рис. 3. Диализатор OLprug для ГДФ с внутренней дилюцией (адаптировано из [29])

(OLprig MD-190) и реверсивное направление кровотока, однако и в этом случае трансмембранное давление может превышать 600 мм рт. ст. [29].

### Двухтактная (Push/Pull, или «тяги-толкай») ГДФ

Метод был описан в 1982 году М. Usuda с соавт. в статье «Одновременные гемофильтрация и гемодиализ без инфузии жидкости» [31]. В 1994 году был представлен усовершенствованный аппарат для двухтактной ГДФ [32]. Принцип метода заключается в поочередном создании импульсов положительного и отрицательного гидростатического давления на мембрану диализатора со стороны диализирующей жидкости, результатом чего являются последовательные УФ и обратная фильтрация (рис. 4). На первом этапе двухцилиндровый поршневой насос удаляет 16,7 мл диализирующего раствора из контура диализирующей жидкости, обеспечивая соответствующий объем УФ, и одновременно вводит такой же объем воздуха в венозную воздушную ловушку кровопроводящей магистрали, чтобы исключить колебания кровотока на возврате к пациенту. На этапе обратной фильтрации насос возвращает диализирующий раствор в контур, вызывая обратную фильтрацию, одновременно понижая уровень крови в венозной ловушке. Фазы фильтрации и обратной фильтрации продолжаются 0,8 и 0,7 с соответственно, и удельная УФ составляет около 2,8 мл/мм рт. ст./мин. При максимально допустимых значениях трансмембранного давления за 4 часа двухтактной ГДФ объем замещения превышает 120 литров. Двухтактная ГДФ оказывает эффект преддилюции на клиренсы и коагуляцию и до некоторой степени сходна со смешанной или внутридилюционной ГДФ. Предполагается, что

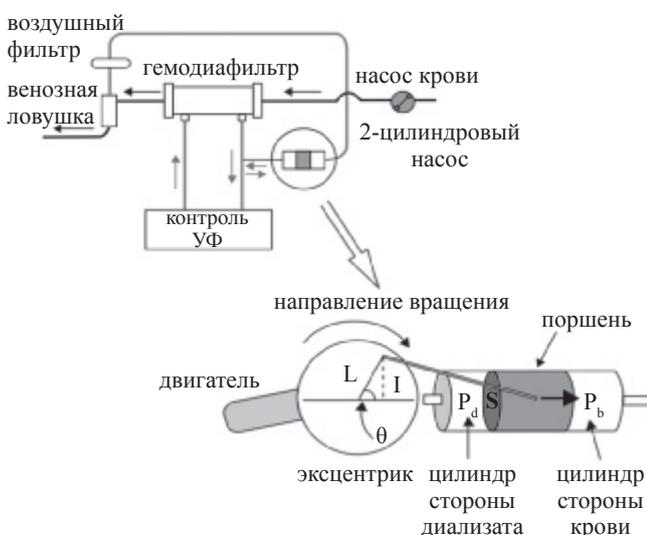


Рис. 4. Схематическая диаграмма двухтактной ГДФ (адаптировано из [33])

чередование фаз фильтрации и обратной фильтрации препятствует образованию слоя белкового геля на мембране гемодиализатора со стороны крови, что характерно для других конвективных методов. Авторы метода отмечают его клиническую эффективность в отношении синдрома беспокойных ног, раздражительности, бессонницы и кожного зуда по сравнению со стандартным ГД (СТГД). На стандартном оборудовании проведение подобной процедуры затруднительно, поскольку современные аппараты для гемодиализа абсолютно исключают возможность создания положительного ТМД.

### Двойная высокопоточная ГДФ

Метод был предложен В. von Albertini с соавт. в 1984 году [34]. Экстракорпоральный контур включает два последовательно соединенных диализатора, ТМД в которых регулируется таким образом, что в первом происходит УФ, а во втором – возмещение удаленной жидкости за счет обратной фильтрации диализирующего раствора. Желаемый эффект достигается при объемной скорости кровотока, превышающей 500 мл/мин. Высокая эффективность процедуры обеспечивается большой поверхностью диализной мембраны, высокими скоростью кровотока и ОЗ.

**Высокопоточный ГД (ВПГД)** также можно считать разновидностью ГДФ без инфузии вследствие возникновения обратной фильтрации. Гидравлическая проницаемость всех высокопоточных диализаторов (коэффициент УФ  $>20$  мл/час/мм рт. ст./м<sup>2</sup>) неизбежно ведет к тому, что УФ реализуется уже в проксимальных отделах полого волокна, а в дистальных отделах происходит перераспределение жидкости из контура диализата в контур крови. Такая ситуация возникает при использовании всех видов высокопоточных диализаторов, особенно в тех случаях, когда необходимый объем УФ не очень велик. Как и при других видах ГДФ без инфузии, реальный объем УФ и замещения, а следовательно и конвективный транспорт, оценить невозможно. Однако свойства диализатора и параметры процедуры существенно влияют на эти параметры. Чем большее сопротивление встречает кровь на своем пути через полое волокно, чем выше давление на входе, тем больше падение давления на протяжении капилляра и тем выше УФ. Так, высокая объемная скорость кровотока, маленький диаметр полого волокна и длинный диализатор будут способствовать увеличению потоков жидкости через мембрану диализатора, и следовательно, конвекции. Внутренняя фильтрация при ВПГД может достигать 30–40 мл/мин, и конвективный транспорт, таким образом, может быть сравним с классической или низкопоточной ГДФ [35].

Использование обратной фильтрации на первый взгляд представляется простым и эффективным способом получения дополнительного конвективного клиренса, однако с ней же может быть связан ряд проблем. Безопасная обратная фильтрация требует сверхчистого диализата и диализной мембраны, обладающей свойствами стерилизующего фильтра. В противном случае применение этих методов связано с соответствующей клинической симптоматикой и микровоспалением, которое, в частности, проявляется ростом концентрации С-реактивного белка [36]. Другая проблема – объективная оценка эффективности процедуры. Помимо отсутствия возможности оценить реальные объемы ультрафильтрации/замещения необходимо учитывать ряд факторов, неблагоприятно сказывающихся на эффективности данных методов. Так, диализирующий раствор, используемый для замещения, по большей части уже контактировал с уремической кровью пациента. Хотя обратная фильтрация диализата происходит в основном в дистальном отделе диализатора, качество этого замещающего раствора нельзя сравнить с качеством раствора, специально приготавливаемого для этой цели. Свой негативный вклад вносит также конкуренция между диффузией, УФ и обратной фильтрацией – тремя потоками, проходящими одновременно в разных направлениях через поверхность одной мембраны.

ВПГД, который некоторые рассматривают как низкоэффективную версию ГДФ, в настоящее время применяется для лечения 2/3 гемодиализных пациентов в мире [37]. Этот метод позволяет обеспечить определенный конвективный клиренс, однако несет риск попадания в кровь бактериальных продуктов и возникновения микровоспаления. В то же время ОЛ-ГДФ обеспечивает значительно больший конвективный объем, который достигается без каких-либо практических или экономических ограничений с высокой степенью безопасности для пациентов.

## ОЛ-ГДФ

Методика была предложена в 1985 году В. Сапауд с соавторами, которые сообщили об опыте применения прототипа многофункционального устройства, позволяющего проводить ГД, ГДФ и гемофильтрацию и способного во время процедуры непрерывно приготавливать ЗР [38]. При применении данной технологии часть свежеприготовленного сверхчистого диализирующего раствора, отобранного из входящей магистрали диализата и прошедшего ряд ступеней фильтрации, используется в качестве ЗР. Таким образом, становится доступным практически неограниченное количество недорогого стерильного апиrogenного раствора, со-

ответствующего по качеству растворам для внутривенного введения [39–41]. Появилась возможность осуществлять ГДФ с ОЗ до 30–40 л за процедуру, используя пре- и пост- или даже одновременные пре- и постдилюцию в различных пропорциях. С совершенствованием технологии ОЛ-ГДФ этот метод стал широко распространяться и в значительной степени заменил классическую ГДФ, использующую фабричные растворы. Включение модуля приготовления замещающего раствора в состав диализного аппарата существенно упрощает процесс подготовки к процедуре и проведение ГДФ, а также позволяет регулярно проверять целостность мембран ультрафильтров, используемых для стерилизации диализирующего и замещающего раствора, при помощи теста удержания давления [42]. С целью клинического использования различные производители предложили целый ряд устройств для ОЛ-ГДФ. Однако общепринятой ОЛ-ГДФ стала благодаря оборудованию, производимому FMC (Германия) и Gambro (Швеция). Эти компании начали разработки в области онлайн-приготовления жидкости раньше других и обеспечили производство аппаратов, позволяющих осуществлять ОЛ-ГДФ. Впоследствии для наиболее распространенных диализных машин, производимых этими компаниями, опция ОЛ-ГДФ стала стандартной [33]. Другие производители диализного оборудования (В. Braun, Германия; Nikkiso, Япония) также используют принципы, на основе которых разработано оборудование FMC и Gambro.

## СТАНДАРТЫ ДЛЯ ГДФ

### Оборудование

Международные организации по стандартизации разработали ряд стандартов для ОЛ-ГДФ. Международная электротехническая комиссия (IEC) опубликовала стандарт (IEC 60601-2-16) для оборудования [43]. Аппараты, используемые для проведения ГДФ и соответствующие стандарту, должны получить отметку CE Mark. Второе издание IEC 60601-2-16, принятое как EN 60601-2-16:1998, направлено на обеспечение безопасности и устанавливает для оборудования некоторые критерии производительности. Третье издание IEC 60601-2-16 опубликовано в 2008 г. и направлено на обеспечение безопасности и требует от производителей выполнить анализ риска для их оборудования и включить средства для уменьшения выявленных рисков при разработке и эксплуатации аппаратов.

Международная организация по стандартизации (ISO) выпустила серию стандартов, касающихся жидкостей для ГД и родственных методов лечения, включая ГДФ. В частности, ISO 11663:2009

«Качество диализной жидкости для гемодиализа и связанных с ним методов лечения» требует, чтобы замещающая жидкость для ГДФ была стерильной и апиrogenной [44]. Стандарт ISO признает, что невозможно проверить замещающий раствор на соответствие этим требованиям в клинических условиях. Вместо этого требуется, чтобы процесс приготовления онлайн замещающей жидкости был сертифицирован производителем оборудования.

Фильтры, задерживающие бактерии и эндотоксин, установленные на входе контура диализующей жидкости, являются ключевыми компонентами безопасности систем для ОЛ-ГДФ. Фильтры проходят дезинфекцию и тестирование после каждой процедуры согласно рекомендациям производителя. Число и тип используемых фильтров, частота их замены, а также тесты целостности мембран и другие тесты безопасности должны проводиться в соответствии с инструкциями производителя. Существующий стандарт ISO для замещающей жидкости, используемой в процессе ГДФ, определяет ее допустимую контаминацию бактериями и эндотоксином. Очевидно, что диализующий раствор, используемый для онлайн-приготовления замещающей жидкости, может быть контаминирован другими биологически активными субстанциями, такими как пептидогликаны [45] и фрагменты бактериальной ДНК [46]. В какой степени эти объекты удаляются с помощью технологий, применяемых для изготовления замещающей жидкости в настоящее время, неизвестно. Неизвестны и последствия их неадекватного удаления. По мнению группы EUDIAL, в этой области необходимы дальнейшие исследования [28].

### Жидкости для гемодильтрации

Диализные пациенты контактируют с большими объемами жидкости, отделенной от их крови полупроницаемой мембраной, а в некоторых случаях

смешивающейся с кровью. Для ГД и ГДФ должны соблюдаться стандарты по химическому качеству воды и диализующего раствора [47]. По микробиологической чистоте жидкость, используемая для ГД, подразделяется на три уровня: стандартная, сверхчистая и стерильная (рис. 5) [44]. Действующие в настоящее время стандарты степени микробиологической контаминации, измеренные в колониеобразующих единицах (КОЕ) и единицах эндотоксина (ЕЭ) приведены ниже (рис. 5). Все нормативы соответствуют новым стандартам ISO [44].

- Жидкость стандартного качества. Количество бактерий <100 КОЕ/мл; уровень эндотоксина <0,5 ЕЭ/мл.
- Сверхчистая жидкость для гемодиализа. Количество бактерий <0,1 КОЕ/мл; уровень эндотоксина <0,03 ЕЭ/мл.
- Стерильная жидкость. Число бактерий не определяется. Объем, используемый для каждого применения, должен быть свободен от жизнеспособных бактерий с уровнем обеспечения стерильности (УС) в  $10^{-6}$  (вероятность наличия бактерий в образце). Жидкость также должна быть апиrogenной, т. е. уровень эндотоксина <0,03 ЕЭ/мл.

*Диализная жидкость стандартного качества.* Вода приготавливается в процессе прохождения через серию фильтров для удаления микрочастиц, органических и неорганических примесей. На финальном этапе используется модуль обратного осмоса. Получаемая в результате вода должна соответствовать рекомендованным химическим и бактериологическим стандартам [44, 47]. Вода для ГД стандартного качества может служить основой для приготовления других диализных жидкостей. Если подготовленная вода не достигает рекомендуемой степени очистки, она не может использоваться ни для одного вида ГД. Микробиологическое качество воды может быть обеспечено дополнительной сту-

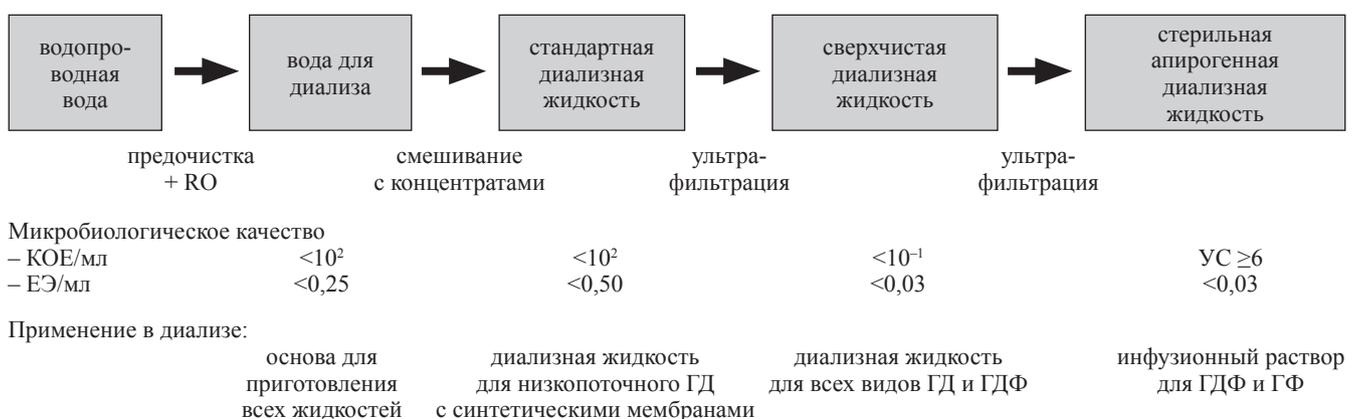


Рис. 5. Этапы процесса приготовления жидкостей для диализа, начиная с водопроводной воды и заканчивая стерильной апиrogenной замещающей жидкостью для онлайн-конвективных методов (RO – обратный осмос, КОЕ – колониеобразующие единицы, ЕЭ – единицы эндотоксина, УС – уровень обеспечения стерильности)(адаптировано из [17])

пенью УФ до поступления в диализный аппарат и смешивания с концентратом. При приготовлении диализирующего раствора для СТГД микробиологическое качество воды не должно существенно ухудшаться, так как бактериологические требования к диализирующему раствору и воде для ГД одинаковы. На практике это значит, что весь путь от обратного осмоса до диализатора должен часто дезинфицироваться и микробиологическая чистота концентрата должна быть достаточно высока. Особое внимание должно уделяться бикарбонатному компоненту концентрата, как более расположенному к бактериальному росту. К диализной жидкости стандартного качества в настоящее время предъявляются минимальные требования, однако обоснованно рекомендуется использовать ее только для низкопоточного ГД с синтетическими мембранами [48]. При использовании низкопроницаемых целлюлозных мембран доказано наличие обратной диффузии бактериальных продуктов; обратная фильтрация диализата в кровь возможна при любом виде диализного лечения в случае использования высокопроницаемых мембран [49]. Таким образом, диализная жидкость стандартного качества не может использоваться ни для одного из видов ГДФ, независимо от того, каким путем происходит замещение – внутренним или наружным [50].

*Сверхчистая диализная жидкость.* Одна ступень фильтрации превращает диализную жидкость стандартного качества в сверхчистую, и этот процесс должен происходить как можно ближе ко входу в диализатор, чтобы избежать дальнейшей бактериальной контаминации [51]. Большинство современных диализных машин оснащается ультрафильтрами, интегрированными в гидравлическую систему. Принципы работы ультрафильтров – отсекание частиц определенного размера и абсорбция с помощью гидрофобного связывания. Эти ультрафильтры должны быть изготовлены специально для данной цели и обладать сертифицированной способностью снижать число бактерий как минимум на 7 порядков и эндотоксина – на 3–4 порядка. Кроме того, они должны быть устойчивы к многочисленным циклам дезинфекции [14]. Целостность мембраны гарантируется с помощью тестов удержания давления каждого фильтра в процессе производства [43]. Для изготовления диализаторов и ультрафильтров используются сходные мембраны, однако полимеры для ультрафильтров обладают более выраженными абсорбционными свойствами [52]. В настоящее время не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по сравнению влияния применения сверхчистой и стандартной диализных жидкостей на исходы лечения. В то же время многочисленные клинические исследования демонстрируют значительную по-

ложительную динамику маркеров воспаления при переводе пациентов со стандартной на сверхчистую диализирующую жидкость [53, 54]. Основываясь на этих данных, Европейские рекомендации по оптимальной практике диализа и Японское общество диализной терапии рекомендуют использование сверхчистой диализной жидкости для всех видов диализа [55, 56].

*Стерильная жидкость, приготовляемая онлайн.* Для того чтобы повысить качество ультрачистой диализной жидкости до стерильной и апиrogenной, необходимо добавить одну дополнительную ступень фильтрации. Для гарантии конечного результата должны быть выполнены два основных условия: диализная жидкость должна быть сверхчистой перед финальной фильтрацией, и финальный ультрафильтр должен обладать стерилизующей способностью. Каждая клиника, где практикуется ОЛ-ГДФ, должна использовать сертифицированные методы контроля за всем процессом водоподготовки – от входящей воды до финального ультрафильтра [57]. При разработке процесса контроля качества диализной жидкости должны проводиться частые микробиологические исследования. Частота их может быть уменьшена лишь при повторяющихся удовлетворительных результатах [43].

Поскольку стерильность не может быть доказана тестированием, именно качество воды перед финальным фильтром и функциональность этого фильтра могут свидетельствовать о стерильности и апиrogenности финальной жидкости. При соблюдении инструкции эксплуатации запас прочности, заложенный в сертифицированные онлайн-системы, составляет несколько порядков, и опыт сотен тысяч проведенных сеансов лечения демонстрирует, что процедура может считаться безопасной для пациента [57, 58].

Во второй части обзора будут рассмотрены правовые и финансовые вопросы применения ОЛ-ГДФ, а также оценка клинической и экономической эффективности этого метода в сравнении с СТГД.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Martin C.J., Murray D.C., Barre P.E.* Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.
2. *Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999; 99: 2434–2439.
3. *Kato A., Takita T., Maruyama Y.* Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 64: 1472–1479.
4. *Himmelfarb J., Stenvinkel P., Ikizler T.A., Hakim R.M.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying

- concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62: 1524–1538.
5. Vanholder R., Glorieux G., Lameire N. Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 463–466.
  6. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., Dwyer J.T., Heyka R.J., Rocco M.V., Teehan B.P., Levey A.S. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 353–362.
  7. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617.
  8. Young E.W., Akiba T., Albert J.M., McCarthy J.T., Kerr P.G., Mendelssohn D.C., Jadoul M. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44 (Suppl 3): 34–38.
  9. Henderson L.W., Besarab A., Michaels A., Bluemle L.W. Jr. Blood purification by UF and fluid replacement (dialfiltration). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1967; 17: 216–221.
  10. Henderson L.W., Colton C.K., Ford C. Kinetics of HDF. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J. Lab. Clin. Med.* 1975; 85: 372–375.
  11. Leber H.W., Wizemann V., Goubeaud G., Rawer P., Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif. Organs.* 1978; 2: 150–153.
  12. Hoenic N., Ronco C. Dialyzer evaluation. *Winchester J., Koch K., Jacobs C., Kjellestrand C. (eds): Replacement of Renal Function by Dialysis.* 4th edn. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1996: 256–270.
  13. Pacitti A., Casino F.G., Pedrini L., Santoro A., Atti M. Prescription and surveillance of the acetate-free biofiltration sessions: the bicarbonate cycle. *Int. J. Artif. Organs.* 1995; 18: 722–725.
  14. Ledebó I., Ronco C. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus.* 2008; 6: 403–408.
  15. Bhimani J.P., Ouseph R., Ward R.A. Reducing dialysate boundary layer resistance by increasing dialysate flow rate increases diffusive mass transfer of phosphorous but not urea nor beta-2-microglobulin in dialyzers with fiber undulations (abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 460A.
  16. Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K., Daugirdas J.T., Greene T., Kusek J.W., Allon M., Bailey J., Delmez J.A., Depner T.A., Dwyer J.T., Levey A.S., Levin N.W., Milford E., Ornt D.B., Rocco M.V., Schulman G., Schwab S.J., Teehan B.P., Toto R. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2010–2019.
  17. Ledebó I., Blankestijn P.J. Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010; 3: 8–16.
  18. Ledebó I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif. Organs.* 1998; 22: 20–25.
  19. Jaffrin M. Convective mass transfer in hemodialysis. *Artif. Organs.* 1995; 19: 1162–1171.
  20. Penne E.L., Van Der Weerd N.C., Bots M.L., van den Dorpel M.A., Grooteman M.P., Lévesque R., Nubé M.J., Ter Wee P.M., Blankestijn P.J. CONTRAST investigators. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3493–3499.
  21. Joyeux V., Sijpkens Y., Haddj-Elmrabet A. Optimized convective transport with automated pressure control in on-line postdilution hemodiafiltration. *Int. J. Artif. Organs.* 2008; 31: 928–936.
  22. Colussi G., Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: ‘predilution’ versus ‘postdilution’ reinfusion. *Hemodial. Int.* 2007; 11: 76–85.
  23. Fischbach M., Dheu C., Menouer S., Terzic J. In-center daily on-line hemodiafiltration: 4-year experience in children. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 279–294.
  24. Pedrini L.A., De Christofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with feedback for ultrafiltration control: effect on middle molecule removal. *Kidney Int.* 2003; 64: 1505–1513.
  25. Pedrini L., Cozzi G., Faranna P., Mercieri A., Ruggiero P., Zerbi S., Feliciani A., Riva A. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int.* 2006; 69: 573–579.
  26. www.highvolumehdf.com
  27. Pedrini L.A., De Cristofaro V., Pagliari B., Sama F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int.* 2000; 58: 2155–2165.
  28. Tattersall J.E., Ward R.A. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 22: 542–550.
  29. Pedrini L., Feliciani A., Zerbi S., Cozzi G., Ruggiero P. Optimization of mid-dilution haemodiafiltration: technique and performance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2816–2824.
  30. Krieter D.H., Falkenhain S., Chalabi L., Collins G., Lemke H.D., Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2005; 67: 349–356.
  31. Usuda M., Shinzato T., Sezaki R., Kawanishi A., Maeda K., Kawaguchi S., Shibata M., Toyoda T., Asakura Y., Ohbayashi S. New simultaneous HF and HD with no infusion fluid. *Trans. Am. Soc. Artif. Organs.* 1982; 28: 24–27.
  32. Shinzato T., Fujisawa K., Nakai S., Miwa M., Kobayakawa H., Takai I., Morita H., Maeda K. Newly developed economical and efficient push/pull hemodiafiltration. *Maeda K., Shinzato T. (eds): Effective Hemodiafiltration: New Methods / Contrib. Nephrol.* Basel, Karger, 1994; 108: 79–86.
  33. Ronco C., Canaud B., Aljama P. (eds): Hemodiafiltration. *Contrib. Nephrol.* Basel, Karger, 2007; 158: 169–176.

34. von Albertini B., Miller J.H., Gardner P.W., Shinaberger J.H. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1984; 30: 227–231.
35. Yamashita A.C. New dialysis membrane for removal of middle molecule uremic toxins. *Am. J. Kidney Dis*. 2001; 38 (Suppl 1): 217–219.
36. Stenvinkel P., Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin. Dial.* 2002; 15: 329–337.
37. Grassmann A., Gioberge S., Moeller S., Brown G. End-stage renal disease: global demographics in 2005 and observed trends. *Artif. Organs*. 2006; 30: 895–897.
38. Canaud B., N'Guyen Q.V., Lagarde C., Stec F., Polaschegg H.D., Mion C. Clinical evaluation of a multi-purpose dialysis system adequate for hemodialysis or for postdilution hemofiltration/ hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contr. Nephrol.* 1985; 46: 184–186.
39. Henderson L.W., Sanfelippo M.L., Beans E. On-line preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *Trans. ASAIO*. 1978; 24: 465–467.
40. Shinzato T., Sezaki R., Usuda M., Maeda K., Ohbayashi S., Toyota T. Infusion-free hemodiafiltration: simultaneous hemofiltration and dialysis with no need for infusion fluid. *Artif. Organs*. 1982; 6: 453–456.
41. Canaud B., Flavier J.L., Argilés A. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contrib. Nephrol.* 1994; 108: 12–22.
42. Canaud B., Nguyen Q.V., Argilés A., Polito C., Polaschegg H.D., Mion C. Hemodiafiltration using dialysate as substitution fluid. *Artif. Organs*. 1987; 11: 188–190.
43. International Electrotechnical Commission. IEC 60601, Medical electrical equipment – Part 2-16, Particular requirements for basic safety and essential performance of haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration equipment. 3rd edn / Geneva, Switzerland, 2008.
44. International Organization for Standardization. Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (ISO 11663:2009) / Geneva: International Organization for Standardization, 2009.
45. Tsuchida K., Takemoto Y., Yamagami S., Edney H., Niwa M., Tsuchiya M., Kishimoto T., Shaldon S. Detection of peptidoglycan and endotoxin in dialysate, using silkworm larvae plasma and limulus amoebocyte lysate methods. *Nephron*. 1997; 75: 438–443.
46. Schindler R., Beck W., Deppisch R., Aussieker M., Wilde A., Göhl H., Frei U. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3207–3214.
47. Ward R.A. Worldwide water standards for hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2007; 11: S18–S25.
48. Schindler R., Ertl T., Beck W., Lepenies J., Boenisch O., Oppermann M., Kaspar E., Frei U. Reduced cytokine induction and removal of complement products with synthetic hemodialysis membranes. *Blood Purif.* 2006; 24: 203–211.
49. Pereira B.J., Snodgrass B.R., Hogan P., King A.J. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 1995; 47: 603–610.
50. Panichi V., De Pietro S., Andreini B., Migliori M., Tesitore V., Taccola D., Rindi P., Palla R., Tetta C. Cytokine production in haemodiafiltration: a multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1737–1744.
51. Ledebro I. Ultrapure dialysis fluid-direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif.* 2004; 22 (Suppl 2): 20–25.
52. Bommer J., Becker K.P., Urbaschek R. Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 883–888.
53. Masakane I. Review: clinical usefulness of ultrapure dialysate-recent evidence and perspectives. *Ther. Apher. Dial.* 2006; 10: 348–354.
54. Ledebro I. Ultrapure dialysis fluid – how pure is it and do we need it? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 20–23.
55. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1), SECTION IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (Suppl 7): 45–62.
56. Kawanishi H., Akiba T., Masakane I., Tomo T., Mineshima M., Kawasaki T., Hirakata H., Akizawa T. Standards on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese society for dialysis therapy 2008. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13: 161–166.
57. Penne E.L., Visser L., van den Dorpel A., van der Weerd N.C., Mazairac A.H., van Jaarsveld B.C., Koopman M.G., Vos P., Feith G.W., Kremer Hovinga T.K., van Hamersvelt H.W., Wauters I.M., Bots M.L., Nubé M.J., Ter Wee P.M., Blankstijn P.J., Grooteman M.P. Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. *Kidney Int.* 2009; 76: 665–672.
58. Guth H.-J., Gruska S., Kraatz G. On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha- and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy. *Int. J. Artif. Organs*. 2003; 26: 181–187.

Статья поступила в редакцию 27.01.2014 г.

## ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*Поз Я.Л., Строков А.Г., Копылова Ю.В.*

Отделение гемодиализа ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Вторая часть обзора посвящена правовым и финансовым аспектам онлайн-гемодиализации, а также ее влиянию на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Недавно завершённые рандомизированные исследования подтвердили, что высокообъемная онлайн-гемодиализация позволяет улучшить выживаемость пациентов. Эти данные должны переломить инерцию, препятствующую повсеместному внедрению онлайн-гемодиализации в качестве основной методики в практику программного гемодиализа.

*Ключевые слова:* онлайн-гемодиализация, регулирование, клиническая эффективность.

## ONLINE HEMODIAFILTRATION: CLINICAL RESULTS AND ECONOMIC EVALUATION

*Poz Y.L., Strokov A.G., Kopylova Y.V.*

Hemodialysis division, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Second part of review summarizes legal and financial aspects of online hemodiafiltration and its influence on short-term and long-term treatment results. According to recently completed randomized clinical trials, high volume online hemodiafiltration is able to improve patients' survival rate. The results mentioned in the review must overpower the inertia which obstructs a wide implementation of online hemodiafiltration into routine clinical practice.

*Key words:* online hemodiafiltration, regulation, outcomes.

### ПРАВОВЫЕ И ФИНАНСОВЫЕ ВОПРОСЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ (ОЛ-ГДФ)

Безопасность ОЛ-ГДФ целиком основывается на строгом и постоянном соблюдении правил проведения процедуры и обслуживания оборудования. В настоящее время около 15% диализных пациентов Западной Европы получают ОЛ-ГДФ, в России эту методику практикует треть центров гемодиализа (ГД). Ограничивающим фактором для более широкого применения этого метода являются законодательно-административные барьеры на использование приготавливаемой онлайн замещающей жидкости [1]. Главный принцип онлайн-приготовления замещающего раствора – постоянная стерилизация с помощью ультрафильтрации (УФ) и непосредственное использование – не рассматривается Фармакопеей в качестве стерилизационного метода. Изготовление лекарства (замещающий раствор) с помощью аппарата (из диализирующей жидкости) с использованием другого устройства (ультрафильтр) – процесс, выхо-

дящий за пределы положений, регламентируемых Фармакопеей [2]. Европейская Инструкция по медицинскому оборудованию может быть интерпретирована таким образом, что устройства для конвективных методов лечения, включая замещающий раствор, являются изделиями медицинского назначения [3]. В настоящее время не все аспекты конвективной терапии регулируются Европейским комитетом по стандартизации. В отсутствие четкой позиции ЕС некоторые страны заполнили имеющиеся пробелы публикацией национальных законов и директив. Так, во Франции, Швеции и Нидерландах имеют место детальные инструкции, касающиеся самого процесса изготовления и последующего контроля замещающего раствора, приготавливаемого онлайн. В других европейских странах решение о возможности проведения подобных процедур принимается руководством медицинских учреждений с учетом имеющихся нормативных документов.

При анализе денежного возмещения за проведение ГД/ГДФ в странах ЕС следует учитывать не только его размер, но и структуру. Структура

возмещения зависит главным образом от регламентирующих документов и источников финансирования, в то время как на его размер влияют особенности метода лечения, тип провайдера, тип финансирования, место лечения, статус и характеристики пациента, региональные договоренности, аспекты качества и результатов лечения. В одних странах (Франция, Германия, Португалия) размер возмещения не зависит от метода заместительной почечной терапии (ЗПТ), в других предусмотрено дополнительное финансирование за проведение ГДФ (Италия, Испания, Великобритания) [4]. Кроме того, размер возмещения может не зависеть от типа провайдера (государственный или частный), как в Германии и Португалии, или зависеть от него, как во Франции, Италии, Испании, Великобритании. В последнем случае

возмещение обычно выше для государственных провайдеров. Более того, в некоторых странах, например в Германии, на размер возмещения влияют возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, СПИД). В Италии и Испании региональные власти могут самостоятельно определять размер и структуру возмещения в зависимости от локальных условий, а в Италии и Германии при определении размеров возмещения учитываются аспекты качества и результатов лечения. В большинстве из 34 европейских стран, в которых применяется ГДФ, размер возмещения за проведение этой процедуры специально не определен. Таблица отражает место ГДФ в структуре аппаратной ЗПТ в 20 европейских странах на 2010 год. Эти страны разделены на 3 группы.

Таблица

**Варианты возмещения за ГДФ в европейских странах в 2010 г. (адаптировано из [4])**

	Страна	Количество пациентов на ГДФ	% по отношению к общему количеству диализных пациентов
Группа 1	Словения	910	65
	Словакия	1580	55
	Чешская Республика	1760	33
	Греция	2630	30
Группа 2	Сербия	1060	25
	Испания	3900	18
	Италия	7640	16
	Великобритания	1320	7
	Россия	1400	7
Группа 3	Швейцария	2000	67
	Португалия	4780	48
	Венгрия	2300	42
	Финляндия	470	31
	Бельгия	2040	30
	Швеция	810	28
	Австрия	1070	27
	Нидерланды	1000	20
	Франция	4950	13
	Германия	9800	13
Румыния	550	7	

*Поз Яков Львович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация. *Строков Александр Григорьевич* – д. м. н., зав. отделением гемодиализа того же центра. *Копылова Юлия Валерьевна* – к. м. н., врач-нефролог того же отделения.

**Для корреспонденции:** Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: 8 (499) 158-22-33. E-mail: [transpl\\_dialysis@mail.ru](mailto:transpl_dialysis@mail.ru).

*Poz Yakov Lvovich* – leading research fellow, clinical transplantology department, «V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial organs», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. *Strokov Aleksandr Grigorievich* – head of hemodialysis division at the same center. *Kopylova Yulia Valerievna* – nephrologist, at the same division.

**For correspondence:** Poz Yakov Lvovich cand. of med. sci., leading research fellow, clinical transplantology department. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya st., 1.

Tel. +7 (499) 158-22-33. E-mail: [transpl\\_dialysis@mail.ru](mailto:transpl_dialysis@mail.ru).

Группа 1. Страны, в которых специально определен размер возмещения за ГДФ без каких-либо ограничений.

Группа 2. Страны, в которых размер возмещения ограничен и зависит от типа провайдера (только для частных или только для государственных организаций) или региона.

Группа 3. Страны, в которых не имеется какого-либо специального возмещения за ГДФ. В Словении, Словакии, Чехии и Греции дополнительное возмещение за ГДФ может варьировать от 30 до 50% от суммы, выделяемой на ВПГД.

В ряде стран, где применяется дополнительное финансирование ГДФ, с целью удержания общих затрат на проведение диализного лечения под контролем количество сеансов ГДФ ограничивается (например – 20% от общего числа всех процедур) [4].

С этой точки зрения особый интерес представляет развитие ОЛ-ГДФ в Японии, где эта процедура впервые была проведена в 1982 году, а ее более широкое распространение началось с 1990 года, в связи с внедрением систем центральной подачи диализата. В 1995 году было образовано Японское общество гемодиализации, задачей которого стало увеличение диализной дозы с применением конвективных методов и повышением биосовместимости, включая регулирование в области качества диализной жидкости. В 2012 году в Японии, впервые в мире, при определении денежного возмещения за процедуру были четко разделены онлайн-ГДФ и оффлайн-ГДФ (с использованием замещающего раствора в заводской упаковке). Более того, в системе денежного возмещения «гемодиализатор» категоризовался как устройство, необходимое для проведения ОЛ-ГДФ. Эти изменения сделали возможным проведение ОЛ-ГДФ всем пациентам, нуждающимся в ЗПТ, что привело к быстрому росту числа центров, применяющих данный метод лечения [5].

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛ-ГДФ

Многочисленные публикации с различным уровнем доказательности свидетельствуют о преимуществах ГДФ по сравнению со стандартным гемодиализом (СТГД). Эти преимущества наиболее выражены при использовании высоких конвективных объемов. По данным ERA-EDTA, в европейских странах доля пациентов, получающих ГДФ, постоянно растет, достигая в настоящее время 15% [6]. Несмотря на очевидность высокой клинической эффективности данного метода для диализного сообщества, ряд факторов сдерживает его дальнейшее распространение. Помимо проблем административного регулирования, которые были рассмотрены в этом обзоре ранее, существенное

значение имеет относительно более высокая стоимость процедуры ГДФ для диализного провайдера по сравнению с ГД. В то же время стоимость самой процедуры необходимо рассматривать в сочетании с затратами на госпитализации и медикаменты, то есть фактически учитывать экономическую эффективность метода. В противном случае развитие новых, более совершенных медицинских технологий неизбежно прекратится из-за их более высокой стоимости.

## Влияние на смертность

Терминальная почечная недостаточность связана с высокой смертностью. По данным ERA-EDTA, предполагаемая продолжительность оставшейся жизни для 50-летнего диализного пациента составляет менее 8 лет [7]. Главная причина смерти в этой категории больных – сердечно-сосудистая патология – от 10 до 20 раз превышает данный показатель в общей популяции [8]. У пациентов, получавших ГДФ, ряд крупных многоцентровых исследований подтвердили снижение смертности по сравнению с традиционным ГД.

Так, по результатам обширного обсервационного (наблюдательного) «Исследования диализных исходов и практических моделей» (DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), в котором приняли участие 2165 пациентов, относительный риск смертности при высокоэффективной ГДФ (объем замещения 15–24,9 л за процедуру) был на 35% ниже, чем при низкочастотном ГД [9]. *Post hoc* анализ результатов еще двух крупных рандомизированных многоцентровых исследований также продемонстрировал преимущества высокообъемной ГДФ. «Голландское исследование конвективного транспорта» (CONTRAST– Dutch CONvective TRANsport STudy), включавшее 714 пациентов, показало снижение смертности от всех причин на 39% для больных, получавших высокообъемную ГДФ (ОЗ > 21,95 л за процедуру) [10].

Данные «Турецкого исследования онлайн-ГДФ» свидетельствуют о 46% снижении риска общей смертности и 71% снижении риска смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов, получавших высокообъемную (>17,4 л за процедуру) ГДФ по сравнению с пациентами, лечившимися высокопоточным ГД (ВПГД) [11].

Следует отметить, что подобные результаты могут объясняться и тем обстоятельством, что группы с высоким объемом замещения были представлены более сохранными пациентами, легче переносящими высокие скорости кровотока в ходе сеансов лечения.

Тем не менее недавно завершившееся в Испании многоцентровое рандомизированное контролируемое

мое «Исследование выживаемости на онлайн-ГДФ» (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line – ESHOL) с участием 906 пациентов показало 30% снижение риска общей смертности, 33% – от сердечно-сосудистых заболеваний, 55% – от заболеваний, связанных с инфекциями и 61% – от инсульта у пациентов, получавших ГДФ с объемом замещения >20,5 л за процедуру, по сравнению с традиционным ГД [12]. Эти данные подтвердили результаты многих более ранних исследований, преимущественно – наблюдательных, в которых отмечалось улучшение выживаемости у пациентов, получающих лечение ОЛ-ГДФ.

Так, согласно результатам исследования F. Locatelli с соавт. (6298 пациентов на ГД, 1082 – на ГДФ и ГФ), относительный риск смерти с коррекцией на возраст, пол и сопутствующие заболевания был на 10% ниже у пациентов, получавших ГДФ и ГФ, по сравнению с пациентами, лечимыми ГД [13]. По данным V. Panichi с соавт. (424 пациента на ГД, 333 – на ГДФ), лечение ГДФ связано с лучшей кумулятивной выживаемостью по сравнению с ГД, независимо от диализной дозы и ОЗ [14]. T. Jirka с соавт. (2564 пациента, 394 получали ГДФ) сообщают о 42,7% снижении риска смерти у пациентов, получавших ГДФ, по сравнению с пациентами, лечившимися СТГД [15]. E. Vilag с соавт. (626 пациентов на ВПГД, 232 – на ГДФ) сообщают, что по результатам мультивариантного анализа, преимущественное лечение ГДФ (>50% проведенных процедур) являлось статистически значимым независимым предиктором снижения риска смерти, по сравнению с преимущественным лечением ВПГД [16]. В исследовании J. Vinhas с соавт. (161 пациент на ВПГД, 168 – на ГДФ) больные, проходящие лечение в одном диализном центре, были переведены с ВПГД на постдилюционную ОЛ-ГДФ. При этом для всех пациентов использовались те же диализаторы с мембраной из высокопроницаемого полисульфона и та же объемная скорость кровотока, которые применялись на предыдущем этапе лечения. ОЗ не превышал 20 л за процедуру. По данным статистического анализа, годовая смертность снизилась с 19,9 смертей/100 пациентов/год за период лечения ВПГД, до 8,9 смертей/100 пациентов/год за время лечения ГДФ. При этом относительный риск смерти от любых причин снизился на 98,5% для пациентов, получавших ГДФ [17]. J.P. Bosch с соавт. (183 пациента, 25 – на ГДФ) отметили 60% увеличение выживаемости при применении двойной высокопоточной ГДФ по сравнению с СТГД (данные USRDS-Регистра заболеваний почек США) [18].

Достаточно продолжительное применение высокообъемной ОЛ-ГДФ способствует лучшему, по сравнению с СТГД и ВПГД, удалению и поддержанию более низких базовых концентраций уреми-

ческих токсинов различной молекулярной массы, многие из которых принимают участие в развитии серьезных патологических процессов, таких как воспаление, вторичный гиперпаратиреоз, дислипидемия, анемия и сердечно-сосудистые нарушения. Вероятно, такое общее снижение уремической токсичности является основным преимуществом высокообъемной ОЛ-ГДФ и причиной лучшей выживаемости пациентов, получающих лечение этим методом ЗПТ.

### **Снижение потребности в медикаментах – лечение анемии**

У пациентов с ТПН основной причиной анемии является относительный дефицит эндогенного эритропоэтина [19]. Определенную роль играют также дефицит железа, уремическая интоксикация и воспалительные механизмы [20, 21]. По данным S. Bowry и E. Gatti, ГДФ препятствует развитию анемии не только за счет удаления предполагаемых уремических ингибиторов эритропоэза, снижения деструкции эритроцитов и увеличения доступности железа, но также за счет механизмов, ограничивающих воспаление и эндотелиальную дисфункцию [22].

В соответствии с результатами целого ряда исследований применение ГДФ позволяет статистически достоверно снизить дозу эритропоэтина и индекс резистентности к эритропоэтину [10] или получить достоверно более высокий уровень гематокрита при меньшей дозе эритропоэтина [23]. По данным L. Pedrini с соавт., лечение ГДФ позволило на 13,2% снизить дозу эритропоэтина по сравнению с СТГД, но достоверно не влияло на индекс резистентности к эритропоэтину [24]. В перекрестном исследовании H. Schiffel перевод пациентов с СТГД на ВПГД или ОЛ-ГДФ позволил снизить дозу эритропоэтина на 24 и 27% соответственно [25]. G. Bonforte с соавт. свидетельствуют о достоверном снижении дозы эритропоэтина через 12, 18 и 24 месяца после перевода пациентов с СТГД на ОЛ-ГДФ [26]. По данным C. Lin с соавт. и F. Maduell с соавт., достоверное повышение уровня гематокрита при значимом снижении дозы эритропоэтина отмечалось после перевода пациентов с СТГД на ОЛ-ГДФ [27, 28].

Подобный эффект ОЛ-ГДФ помимо клинического имеет важное экономическое значение, так как стоимость препаратов эритропоэтина составляет существенную часть затрат на лечение пациентов с ТПН.

### **Контроль гиперфосфатемии**

У пациентов с ТПН, получающих лечение СТГД по 4 часа 3 раза в неделю, как правило, наблюдается гиперфосфатемия [29]. Ее клиническими по-

следствиями являются ренальная остео дистрофия и прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза [30, 31], кальцификация мягких тканей и сосудов. Последняя четко связана с сердечно-сосудистой патологией [32, 33]. Ряд исследований непосредственно связывает гиперфосфатемию с увеличением смертности среди диализных пациентов [34, 35]. При стандартном гемодиализе фосфаты удаляются главным образом в результате диффузии. Степень выведения фосфатов лимитируется их замедленным плазменным восполнением из внутриклеточного сектора [36], поэтому оптимальные результаты достигаются при проведении продленных процедур, таких как ночной ГД [37] или различные виды постоянной заместительной терапии [38, 39]. Однако такие методы лечения применимы лишь у ограниченного числа пациентов или носят экспериментальный характер. На первый взгляд, фосфат представляет собой небольшую молекулу ( $MM = 95$  Да), тем не менее он несет положительный заряд и может существовать в плазменной воде в многочисленных формах, включая пирофосфат ( $P_2O_7$ ), три- и даже декаметафосфат, а также связывается с белками. Эти формы фосфата имеют значительно большую  $MM$ , меньшую способность к диффузии и могут лучше удаляться с помощью конвекции [40].

Для снижения уровня фосфатов помимо соблюдения соответствующей диеты пациенты вынуждены принимать фосфатсвязывающие препараты, которым свойственны негативные побочные эффекты. Исследования, посвященные эффективности высокопоточной ГДФ для контроля гиперфосфатемии по сравнению с СТГД, демонстрируют увеличение клиренса фосфатов в ходе процедуры, снижение дозы фосфатсвязывающих препаратов и уменьшение додиализной концентрации фосфора в крови пациентов. Так, по данным R. Minutolo с соавт., у пациентов, получавших ГДФ, удаление фосфатов было более эффективным, чем у пациентов, получавших СТГД при сходных базовых концентрациях фосфатов и  $Kt/V$  ( $1171 \pm 90$  против  $814 \pm 79$  (мг);  $p < 0,05$ ). В группе больных, лечившихся ГДФ в течение 3 месяцев, отмечалось снижение додиализной концентрации фосфора на 24,2% по сравнению с пациентами, получавшими СТГД [41]. W. Lornoy с соавт. сообщает о достоверно большем проценте снижения (58,96 против 53,75%) и более высоком клиренсе (246,7 против 219,1 мл/мин) фосфата при ГДФ по сравнению с СТГД [42]. По данным С. Zehnder с соавт., клиренс фосфатов у исследуемых пациентов возрастал при проведении ГДФ в среднем на 26,8% в сравнении с СТГД [43]. E.L. Penne с соавт. сообщают о значимом снижении додиализной концентрации фосфора у пациентов после 6 месяцев лечения ГДФ ( $4,87 \pm 0,1$  против  $5,18 \pm 0,1$  мг/дл,  $p < 0,001$ ) по сравнению с лечением СТГД ( $5,03 \pm$

$0,10$  против  $5,10 \pm 0,10$  мг/дл,  $p = 0,5$ ). Кроме того, число пациентов, достигших целевой концентрации фосфора при лечении ГДФ, увеличилось с 64 до 74% и осталось неизменным при лечении СТГД. Это различие между группами было статистически значимым ( $p = 0,04$ ) [44]. По результатам, полученным E. Ok с соавт., средняя концентрация фосфатов у пациентов на высокообъемной (объем замещения более 17,4 л за процедуру) ГДФ была значимо ниже ( $4,54 \pm 0,95$  мг/дл), чем у пациентов на ВПГД ( $4,72 \pm 1,01$  мг/дл) и низкообъемной ( $ОЗ \leq 17,4$  л за процедуру) ГДФ ( $4,78 \pm 1,04$  мг/дл),  $p = 0,03$  [11]. E. Movilli с соавт. сообщают о значимом снижении средней концентрации сывороточного фосфора у пациентов через 6 месяцев после перевода с СТГД на ОЛ-ГДФ ( $5,1 \pm 1,0$  против  $4,0 \pm 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ) [45]. В исследовании L. Pedrini с соавт. ОЛ-ГДФ также оказалась более эффективной для выведения фосфатов по сравнению с СТГД. В группе пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, средняя концентрация сывороточного фосфора была достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $4,6 \pm 1,3$  против  $5,0 \pm 1,4$  мг/дл,  $p = 0,008$ ) [24]. По данным Oats с соавт., целью исследования которых было сравнение материальных затрат на ОЛ-ГДФ и ВПГД, применение ОЛ-ГДФ позволило уменьшить потребность в не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратах, снизив затраты на их приобретение в среднем на 1,20 £ в неделю на 1 пациента [102]. И наконец, данные крупного проспективного исследования, инициированного Лондонской Аудиторской группой по почечной модернизации (4515 пациентов на СТГД и 851 – на ОЛ-ГДФ), демонстрируют, что преддиализная концентрация сывороточного фосфора была значимо более низкой у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, по сравнению с пациентами на СТГД ( $1,42 \pm 0,61$  ммоль/л против  $1,53 \pm 0,5$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) [40].

### Снижение количества госпитализаций и заболеваемости

Частота госпитализаций чрезвычайно высока у всех диализных пациентов, что связано с большим числом сопутствующих заболеваний и осложнений, связанных с диализным лечением. Стационарное лечение является наиболее дорогим видом медицинской помощи в любой системе здравоохранения. Так, в США между 2002 и 2006 годами на госпитализацию пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) из системы здравоохранения был выделен 31 миллиард долларов, что составило более трети всех средств, потраченных на лечение этой категории за данный период [4]. Чаще всего госпитализации требовали осложнения, связанные с инфекциями, проблемами сосудистого

доступа, сердечно-сосудистой патологией, анемией и гипотензией [47]. Данные целого ряда исследований свидетельствуют о более низкой частоте госпитализаций у пациентов, получающих ОЛ-ГДФ, по сравнению с СТГД. Так, в исследовании G. Bonforte с соавт. у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, отмечалась значительно меньшая частота госпитализаций, чем у пациентов, лечащихся СТГД. Для инфекционных осложнений это различие составляло 56%, для сердечно-сосудистых заболеваний – 40%, для кровотечений и хирургической патологии – 57% [47]. По данным исследования ESHOL, частота госпитализаций по всем причинам была на 22% ниже при лечении ОЛ-ГДФ, чем при лечении СТГД [12]. Данные Европейской клинической базы данных EuChiD®, которые приводят в своем обзоре M. Del Vecchio с соавт., свидетельствуют о более низком уровне госпитализаций у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, по сравнению со средним уровнем госпитализаций диализных пациентов в Италии (6 против 9 дней на пациента в год) [4]. Необходимо отметить, что снижение смертности при лечении высокообъемной ГДФ не было связано с большей частотой госпитализаций [12, 47].

### Улучшение гемодинамической стабильности

Несмотря на применение современных технологий, интрадиализная гипотензия (ИДГ) остается одним из основных осложнений в ходе процедуры гемодиализа [48, 49]. Показано, что ИДГ приводит к локальным нарушениям подвижности стенки левого желудочка и «оглушению» миокарда [50]. Таким образом, повторяющиеся эпизоды ИДГ вносят вклад в повреждение миокарда и развитие кардиомиопатии, а также увеличивают частоту тромбозов сосудистого доступа, ишемии кишечника и даже смертельных исходов [51–53]. По данным целого ряда исследований, частота эпизодов ИДГ у пациентов, получавших высокообъемную ГДФ, была существенно ниже, чем у пациентов, находящихся на лечении СТГД и ВПГД. Так, Movilli с соавт. (1996) отмечают снижение частоты эпизодов ИДГ при применении ГДФ по сравнению с СТГД (18 против 14%,  $p < 0,001$ ) [54]. По данным исследования ESHOL, частота эпизодов ИДГ зависела от типа процедуры. ИДГ при проведении ОЛ-ГДФ возникала достоверно реже, чем при СТГД (679,2 против 937,7 на 100 пациентов в год соответственно,  $p < 0,001$ ) [12]. Результаты исследования Schiffli с соавт. свидетельствуют, что ОЛ-ГДФ была связана с меньшим числом эпизодов ИДГ, требующих лечения, чем ВПГД ( $0,4 \pm 0,3$  против  $1,1 \pm 0,8$  эпизода в месяц на 1 пациента соответственно) [25]. K. Tiranathanagul с соавт. сообщают о снижении частоты ИДГ на

48,7% через 6 месяцев и на 41,4% через 12 месяцев лечения ОЛ-ГДФ по сравнению с ВПГД [55]. По данным L. Pedrini с соавт., количество пациентов, у которых отмечалась ИДГ ( $>1$  эпизода в неделю), при лечении ОД-ГДФ было на 60% меньше, чем при лечении СТГД [24]. Vilar с соавт. также отмечают, что эпизоды ИДГ были более частыми у пациентов при лечении ВПГД, чем при лечении ОЛ-ГДФ (0,05/процедуру против 0,03/процедуру,  $p < 0,001$ ) [16]. Особый интерес представляют данные ретроспективного исследования, проведенного F.G. Mora-Bravo с соавт. Пациенты, получившие 2276 сеансов постдилюционной ОЛ-ГДФ ( $n = 154$ ), были разделены на 6 групп в зависимости от предписанного ОЗ, который увеличивался от 7,53 л в первой группе до максимального 30 л за процедуру в шестой группе. Статистический анализ выявил достоверную обратную корреляцию между частотой эпизодов ИДГ и величиной ОЗ [56].

### Концентрация $\beta_2$ -микроглобулина, диализ-ассоциированный амилоидоз и туннельный синдром запястья

Как отмечалось ранее, СТГД, основанный главным образом на диффузии, не обеспечивает эффективного удаления из крови веществ средней и высокой ММ. Речь идет, в частности, о  $\beta_2$ -микроглобулине, аккумуляция которого в организме пациентов ведет не только к развитию диализ-ассоциированного амилоидоза (ДАА) и туннельного синдрома запястья (ТСЗ) [57], но и непосредственно влияет на выживаемость [58, 59]. Так, вторичный анализ результатов исследования НЕМО свидетельствует о корреляции между концентрацией сыровоточного  $\beta_2$ -микроглобулина и риском смерти от инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [58]. Риск возникновения ДАА и ТСЗ у пациентов на программном гемодиализе оценивается как 2,2 и 1,1% на 1 пациента в год соответственно [13, 24, 60]. В соответствии с результатами многочисленных исследований лечение ОЛ-ГДФ приводит к значимому снижению додиализной и последиализной концентраций  $\beta_2$ -микроглобулина и увеличению степени снижения его концентрации по сравнению с ГД. Так, C. Lin с соавт. сообщают, что у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ 3 раза в неделю, отмечались значительно меньшие додиализные ( $22,2 \pm 5,3$  против  $34,8 \pm 6,3$  мг/л,  $p < 0,001$ ) и последиализные ( $6,3 \pm 2,0$  против  $13,8 \pm 6,8$  мг/л,  $p < 0,001$ ) концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина, а также большая степень снижения его концентрации ( $76,1 \pm 5,6$  против  $61,1 \pm 13,3\%$ ,  $p = 0,03$ ) по сравнению с пациентами, лечившимися преимущественно ВПГД [61]. E. Movilli с соавт. отмечают 42% снижение додиализной концентрации  $\beta_2$ -микро-

глобулина через 12 месяцев лечения ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД [44]. С. Zehnder с соавт. выявили средний рост степени снижения концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина на 10,8% при лечении ГДФ по сравнению с СТГД [43]. По данным W. Lornou, применение ОЛ-ГДФ было связано с 23% увеличением степени снижения концентрации и 54,6% увеличением клиренса  $\beta_2$ -микроглобулина по сравнению с СТГД [42]. F. Maduell с соавт. свидетельствуют о 15% увеличении степени снижения концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина при лечении ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД [28]. По данным Н. Schiffi, додиализные концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина у пациентов, получавших ВПГД и ОЛ-ГДФ в течение 24 месяцев, были соответственно на 27 и 43% ниже по сравнению с СТГД [25]. К. Tiranathanagul с соавт. отмечают 25,7% снижение додиализной концентрации сывороточного  $\beta_2$ -микроглобулина через год и более после перевода пациентов с ВПГД на ОЛ-ГДФ [55]. L. Pedrini с соавт. сообщают о 33,7% снижении додиализной концентрации сывороточного  $\beta_2$ -микроглобулина через 6 месяцев лечения ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД [24]. Наконец, по данным М. Grooteman с соавт., у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ, додиализные концентрации сывороточного  $\beta_2$ -микроглобулина были в среднем на 34% ниже по сравнению с СТГД [10].

Особый интерес представляют результаты анализа данных Регистра Ломбардии за 12-летний период (6444 пациента на ЗПТ, из них 1082 получали конвективные процедуры – ГДФ и ГФ). Полученные результаты демонстрируют 41% снижение относительного риска необходимости хирургического лечения ТСЗ при применении ГДФ и ГФ по сравнению с СТГД [13]. W. Lornou с соавт. и S. Nakai с соавт. приводят сходные данные о частоте возникновения ТСЗ у пациентов, получавших ОЛ-ГДФ [42, 60].

### Улучшение статуса питания

Адекватное питание является важным фактором, определяющим качество жизни диализных пациентов. Согласно литературным данным, улучшение параметров питания способствует снижению заболеваемости и смертности в данной популяции [62, 63]. Результаты ряда исследований, в том числе рандомизированных, свидетельствуют о лучшем статусе питания у пациентов, получающих высокообъемную ГДФ по сравнению с СТГД. Это касается, в частности, более высоких показателей общего белка и сывороточного альбумина, нормализованного белкового эквивалента выведения азота и индекса массы тела, меньшей выраженности дислипидемии [17, 55, 64].

У детей на программном ГД рост является одним из важных параметров адекватного питания и пра-

вильной диализной дозы. Несмотря на ежедневное назначение рекомбинантного человеческого гормона роста, задержка роста остается частой проблемой таких пациентов. В исследовании М. Fischbach с соавт. дети в возрасте от 6 до 14 лет с ГПН, получавшие программный ГД, были переведены на лечение ежедневной предилюционной ОЛ-ГДФ с объемом замещения от 18 до 27 л/м<sup>2</sup> поверхности тела за процедуру. Продолжительность лечения составляла 11–39 месяцев, в среднем – 20,5 месяца. Несмотря на отсутствие ограничений в диете, гиперфосфатемии у детей не наблюдалось. Средняя скорость роста и индекс массы тела были достоверно выше, чем до начала исследования; в результате дети достигли или превысили средний рост своих родителей [65].

### ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛ-ГДФ

Аппаратная ЗПТ является дорогим видом лечения с ежегодными затратами от 45 000 до 85 000 € на одного пациента в зависимости от национальных особенностей [66]. В большинстве стран финансирование ЗПТ осуществляется государством. Прежде чем новая медицинская технология сможет быть принята системой здравоохранения, требуется всеобъемлющий анализ материальных затрат на ее проведение и оценка влияния данного метода на результаты лечения. Как правило, непосредственные затраты на ОЛ-ГДФ превышают таковые на СТГД. Эти добавочные траты приходятся на аппарат с опцией ОЛ-ГДФ, дополнительные расходные материалы, лабораторные тесты для воды (сверхчистого диализата). В то же время ВПГД так же, как и ОЛ-ГДФ, требует использования сверхчистой диализирующей жидкости, и это обстоятельство сближает стоимость обеих процедур. Помимо того, затраты на проведение процедур ЗПТ могут значительно различаться в зависимости от типа используемых кровопроводящих магистралей [46]. L. Lebourg с соавт. провели тщательную фармако-экономическую оценку дополнительных затрат на ОЛ-ГДФ по сравнению с ВПГД. Дополнительная стоимость ОЛ-ГДФ составила от –1,29 до +4,58 € за процедуру и зависела от типа аппарата и особенностей процедуры. Сумма включала стоимость микробиологического анализа (1,1 € за процедуру) [67].

А.Н.А. Mazairac с соавт. провели анализ экономической эффективности ОЛ-ГДФ в сравнении с СТГД по результатам исследования CONTRAST. Авторы использовали индикатор «Годы качественной жизни» (Qaly – quality adjusted life year), который позволяет одновременно оценить выживаемость (количественная выгода) и качество жизни (качественная выгода). Единица экономической эффективности рассчитывалась по формуле: среднее денежное возмещение за процедуру/Qaly. При этом

чем меньше результат, тем выше эффективность. В этом исследовании не удалось продемонстрировать преимущества ОЛ-ГДФ, так как, по имеющимся данным, незначительно более высокая стоимость ОЛ-ГДФ по сравнению с СТГД (88 622 ± 19 272 против 86 086 ± 15 945 € в год) не сопровождалась достаточным приростом показателя Qaly [68]. Другие результаты были получены Т. Такура с соавт. в Японии, которые также исследовали экономическую эффективность ОЛ-ГДФ в сравнении с СТГД. Согласно полученным данным, несмотря на большее среднее возмещение за ОЛ-ГДФ, чем за СТГД (4 982 736 ± 9561 против 4 910 736 ± 7852 JPY в год), экономическая эффективность ОЛ-ГДФ оказалась выше, чем таковая СТГД (6 417 843 против 6 552 050) [69].

В то же время применение ОЛ-ГДФ ведет к значительной экономии средств за счет снижения частоты эпизодов ИДГ [24, 55], уменьшения общей и сердечно-сосудистой заболеваемости, а также частоты госпитализаций диализных пациентов [29, 47], уменьшения дозы препаратов эритропоэтина и железа [70] и фосфатсвязывающих средств [43,46], снижения потребности в оперативном лечении ТСЗ [13, 42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам многочисленных исследований, в том числе контролируемых рандомизированных, применение высокообъемной ГДФ связано со значительным снижением смертности, частоты госпитализаций и повышением качества жизни пациентов. Ряд авторов не выявили преимуществ ГДФ перед ГД. В то же время в доступной литературе мы не встретили ни одной публикации, свидетельствующей о каком-либо негативном воздействии этого метода лечения. При этом различие в стоимости ВПГД и ОЛ-ГДФ не столь значительно, что позволяет широко применять последнюю для лечения пациентов с ТПН.

В заключение приводим мнение Peter Blankestijn, председателя EUDIAL: «Вторичный анализ двух больших проспективных рандомизированных исследований свидетельствует, что применение ГДФ в достаточной дозе (наиболее вероятно >22 л за процедуру) связано с существенным улучшением важных клинических показателей, влияющих на исход лечения. Мы с нетерпением ожидаем результатов третьего большого исследования, в котором применяется высокообъемная ГДФ. В случае если данное исследование продемонстрирует положительное влияние достаточной дозы ГДФ на клинически значимые конечные точки, откроется путь к широкому признанию этого метода лечения, который, возможно, станет новым стандартом» [71].

На сегодняшний день результаты данного исследования (ESHOL) получены, время делать выводы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ledebo I.* On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: S78–S83.
2. *Ledebo I., Blankestijn P.J.* Haemodiafiltration – optimal efficiency and safety. *NDT Plus.* 2010; 3: 8–16.
3. *Tattersall J.E., Ward R.A.* Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 22: 542–550.
4. *Del Vecchio M., Giordana G., Pedrini L., Marcelli D., Sisti N.* Elements for economic evaluation on online Hemodiafiltration (ol-HDF) versus standard Haemodialysis to treat patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). *IJPH.* 2012; 9 (4) Suppl. 1: 1–50.
5. *Kawanishi H., Yamashita A.C., Takemoto Y.* Preface. *Blood Purif.* 2013; 35 Suppl. 1: 1.
6. *Sichart J.M., Moeller S.* Utilization of Hemodiafiltration as Treatment Modality in Renal Replacement Therapy for End-Stage Renal Disease Patients – A Global Perspective. *On-line Hemodiafiltration: the journey and the vision.* 2011; 175: 163–169.
7. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. Amsterdam, The Netherlands, 2012.
8. *de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J., van Dijk P.C., Tomas L.M., Ansell D., Collart F., Finne P., Heaf J.G., De Meester J., Wetzels J.F., Rosendaal F.R., Dekker F.W.* Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA.* 2009; 302 (16): 1782–1789.
9. *Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshall M.R., Desmeules S., Gillespie B.W., Depner T., Klassen P., Port F.K.* Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; (69): 2087–2093.
10. *Grooteman M.P.C., van den Dorpel M.A., Bots M.L., Penne E.L., van der Weerd N.C., Mazairac A.H., den Hoedt C.H., van der Tweel I., Lévesque R., Nubé M.J., ter Wee P.M., Blankestijn P.J.* CONTRAST Investigators. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1087–1096.
11. *Ok E., Asci G., Toz H., Ok E.S., Kircelli F., Yilmaz M., Hur E., Demirci M.S., Demirci C., Duman S., Basci A., Adam S.M., Isik I.O., Zengin M., Suleymanlar G., Yilmaz M.E., Ozkahya M.* Turkish online haemodiafiltration study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 192–202.
12. *Maduell F., Moreso F., Pons M., Ramos R., Mora-Macià J., Carreras J., Soler J., Torres F., Campistol J.M., Martinez-Castelao A.* ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24 (3): 487–497.

13. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int.* 1999; 55 (1): 286–293.
14. Panichi V, Rizza G.M., Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C., Palla R. RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; (23): 2337–2343.
15. Jirka T, Cesare S., Di Benedetto A., Perera Chang M., Ponce P, Richards N., Tetta C., Vaslaky L. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney International.* 2006; 70: 1524.
16. Vilar E., Fry A.C., Wellsted D., Tattersall J.E., Greenwood R.N., Farrington K. Long-Term outcomes in on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1944–1953.
17. Vinhas J., Vaz Á., Barreto C., Assunção J. Survival advantage of patients on haemodiafiltration is independent of dialysis dose and patient characteristics: data from a single centre. *Port. J. Nephrol. Hypert.* 2007; 21 (4): 287–292.
18. Bosch J.P., Lew S.Q., Barlee V., Mishkin G.J., von Albrecht B. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial. Int.* 2006; 10 (1): 73–81.
19. Nangaku M., Eckardt K-U. Pathogenesis of renal anemia. *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 261–268.
20. Tarng D.C., Huang T.P., Chen T.W., Yang W.C. Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 69: 107–118.
21. Horl W.H. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with erythropoietin? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 50–60.
22. Bowry S.K., Gatti E. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood Purif.* 2011; 32: 210–219.
23. Vaslaki L., Major L., Berta K., Karatson A., Misz M., Pethoe F., Ladanyi E., Fodor B., Stein G., Pischetsrieder M., Zima T., Wojke R., Gaulty A., Passlick-Deetjen J. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif.* 2006; 24 (2): 163–173.
24. Pedrini L.A., De Cristofaro V., Comelli M., Casino F.G., Prencipe M., Baroni A., Campolo G., Manzoni C., Coli L., Ruggiero P., Acquistapace I., Auriemma L. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2617–2624.
25. Schiff H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (1): 26–33.
26. Bonforte G., Grillo P., Zerbi S., Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002; 20 (4): 357–363.
27. Lin C.L., Huang C.C., Yu C.C., Wu C.H., Chang C.T., Hsu H.H., Hsu P.Y., Yang C.W. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2002; 20: 349–356.
28. Maduell F, del Pozo C., Garcia H., Sanchez L., Hdez-Jaras J, Albero M.D., Calvo C., Torregrosa I., Navarro V. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (5): 1202–1207.
29. Almirall J, Valenzuela M.P. The safety of phosphate binders. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5 (5): 675–686.
30. Lopez-Hilker S., Dusso A.S., Rapp N.S., Martin K.J., Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (3 Pt 2): F432–437.
31. Slatopolsky E., Delmez J.A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23 (2): 229–236.
32. Qunibi W.Y. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int. Suppl.* 2004; 90: S8–S12.
33. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (20): 1478–1483.
34. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (10): 2131–2138.
35. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., Chertow G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (8): 2208–2218.
36. Spalding E.M., Chamney P.W., Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int.* 2002; 61: 655–657.
37. Pieratos A., Owendyk M., Francoeur R., Vas S., Raj D.S., Ecclestone A.M., Langos V., Uldall R. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 859–868.
38. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int.* 1993; 41: S245–S251.
39. Gura V, Davenport A., Beizai M., Ezon C., Ronco C.  $\beta 2$  Microglobulin and phosphate clearances using a wearable artificial kidney: pilot study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 104–111.
40. Davenport A., Gardner C., Delaney M. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration – the pan thames renal audit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 897–901.
41. Minutolo R., Bellizzi V., Cioffi M., Iodice C., Giannattasio P., Andreucci M., Terracciano V., Di Iorio B.R.,

- Conte G., De Nicola L. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1046–1054.
42. Lornoy W., Because I., Billiouw J.M., Sierens L., Van Malderen P., D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2 microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (Suppl 1): 49–54.
43. Zehnder C., Gutzwiller J.P., Renggli K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1999. 52 (3): 152–159.
44. Penne E.L., van der Weerd N.C., van den Dorpel M.A., Grooteman M.P., Lévesque R., Nubé M.J., Bots M.L., Blankestijn P.J., ter Wee P.M. CONTRAST Investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (1): 77–87.
45. Movilli E., Camerini C., Gaggia P., Poiatti P., Pola A., Viola B.F., Zubani R., Jeannin G., Cancarini G. Effect of post-dilutional on-line haemodiafiltration on serum calcium, phosphate and parathyroid hormone concentrations in uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 4032–4037.
46. Oates T., Cross J., Davenport A. Cost comparison of on-line haemodiafiltration with high-flux haemodialysis. *J. Nephrol.* 2012; 25 (02): 192–197.
47. Bonforte G., Zerbi S., Pasi A., Rivera R., Surian M. Effect of on-line hemodiafiltration on morbidity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (6): A183.
48. Donauer J., Schweiger C., Rumberger B., Krumme B., Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1616–1622.
49. Locatelli F., Andrulli S., Di Filippo S., Redaelli B., Mangano S., Navino C., Ariano R., Tagliaferri M., Fidelio T., Corti M., Civardi S., Tetta C. Effect of on-line conductivity plasma ultrafiltrate kinetic modeling on cardiovascular stability of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 53 (4): 1052–1060.
50. McIntyre C.W. Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif.* 2010; 29 (2): 105–110.
51. Chang T.I., Paik J., Greene T., Desai M., Bech F., Cheung A.K., Chertow G.M. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (8): 1526–1533.
52. Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (5): 914–920.
53. Shoji T., Tsubakihara Y., Fujii M., Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66 (3): 1212–1220.
54. Movilli E., Camerini C., Zein H., D'Avolio G., Sandrini M., Strada A., Maiorca R. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27 (4): 541–547.
55. Tiranathanagul K., Praditpornsilpa K., Katavetin P., Srisawat N., Townamchai N., Susantitaphong P., Tung-sanga K., Eiam-Ong S. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13 (1): 56–62.
56. Mora-Bravo F.G., De-La-Cruz G., Rivera S., Ramirez A.M., Raimann J.G., Pérez-Grovas H. Association of intradialytic hypotension and convective volume in hemodiafiltration: results from a retrospective cohort study. *BMC Nephrology.* 2012, 13: 106.
57. Krieter D.H., Lemke H.D., Canaud B., Wanner C. Beta (2)-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 146–153.
58. Cheung A.K., Greene T., Leypoldt J.K., Yan G., Allon M., Delmez J., Levey A.S., Levin N.W., Rocco M.V., Schulman G., Eknoyan G. HEMO Study Group. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (1): 69–77.
59. Okuno S., Ishimura E., Kohno K., Fujino-Katoh Y., Maeno Y., Yamakawa T., Inaba M., Nishizawa Y. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (2): 571–577.
60. Nakai S., Iseki K., Tabei K., Kubo K., Masakane I., Fushimi K., Kikuchi K., Shinzato T., Sanaka T., Akiba T. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4 Suppl. 1): S212–216.
61. Lin C.L., Yang C.W., Chiang C.C., Chang C.T., Huang C.C. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2001; 19 (3): 301–307.
62. Teixeira Nunes F., de Campos G., Xavier de Paula S.M., Merhi V.A., Portero-McLellan K.C., da Motta D.G., de Oliveira M.R. Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* 2008; 12 (1): 45–51.
63. Chazot C., Laurent G., Charra B., Blanc C., VoVan C., Jean G., Vanel T., Terrat J.C., Ruffet M. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (1): 61–69.
64. Penne E.L. Online hemodiafiltration: treatment optimization and effects on biochemical parameters. Universiteit Utrecht: Amsterdam, 2009; 180.
65. Fischbach M., Terzic J., Menouer S., Dheu C., Seuge L., Zaloscicz A. Daily online haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 867–873.
66. McBrien K.A., Manns B.J. Haemodiafiltration: not effective or cost-effective compared with haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (7): 1630–1633.
67. Lebourg L., Amato S., Toledano D., Petitclerc T., Créput C. Online hemodiafiltration: is it really more expensive? *Nephrologie & Thérapeutique.* 2013, 9 (4): 209–214 (English Abstract).
68. Mazairac A.H., Blankestijn P.J., Grooteman M.P., Penne E.L., van der Weerd N.C., den Hoedt C.H., Buskens E.,

- van den Dorpel M.A., ter Wee P.M., Nubé M.J., Bots M.L., de Wit G.A. CONTRAST investigators. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (7): 1865–1873.
69. Takura T., Kawanishi H., Minakuchi J., Nagake Y., Takahashi S. Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif.* 2013; 35(suppl 1): 85–89.
70. Meert N., Eloot S., Waterloos M.-A., Van Landschoot M., Dhondt A., Glorieux G., Ledebro I., Vanholder R. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 562–570.
71. Blankestijn P.J. Haemodiafiltration: becoming the new standard? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1–2.

Статья поступила в редакцию 31.01.2014 г.

**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 2014 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

**80248**  
(индекс издания)

на 2014 год по месяцам

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

Куда \_\_\_\_\_  
(почтовый индекс)

\_\_\_\_\_ (адрес)

Кому \_\_\_\_\_  
(фамилия, инициалы)

# НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

*Ватазин А.В., Зул'карнаев А.Б., Кильдюшевский А.В., Федулкина В.А., Крстич М.*

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Снижение риска развития отторжения почечного трансплантата – перспективное направление современной медицинской науки. Одним из перспективных методов снижения активности иммунологического конфликта между реципиентом и донорским органом и достижения частичной иммунологической толерантности является фотохимиотерапия. Этот метод широко применяется за рубежом при трансплантации сердца и легких. Отечественный опыт применения этого метода у реципиентов почечного трансплантата крайне мал. В настоящем обзоре литературы представлено современное представление о механизме действия этого метода.

*Ключевые слова: фотохимиотерапия, трансплантация почки.*

## SOME OF THE MECHANISMS OF EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

*Vatazin A.V., Zul'karnaev A.B., Kil'djushevskij A.V., Fedulkina V.A., Krstic M.*

Postgraduate Medical M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

Reducing the risk of kidney transplant rejection is a perspective trend in modern medical science. One of the promising methods for reducing the activity of immune conflict between the recipient and the donor organ and the achievement of partial immunological tolerance is photochemotherapy. This method is widely used in overseas heart and lung Transplantation. Domestic experience of applying this method in renal transplant recipients is extremely small. In this review of literature a modern representation of the scientists on the mechanism of action of this method is presented.

*Key words: photochemotherapy, kidney transplantation.*

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России, как и во всем мире, отмечается увеличение числа больных с терминальной стадией хронической болезни почек. При этом наиболее оптимальным методом заместительной почечной терапии и, по сути, единственным радикальным способом лечения является аллотрансплантация трупной почки (АТП).

Своеобразной «чашей Грааля» в трансплантологии является достижение иммунологической толерантности к аллоантигенам трансплантата. На протяжении второй половины XX века были достигнуты значительные успехи, что позволило значительно увеличить выживаемость трансплантатов. Однако, к сожалению, не смотря на это, современные иммуносупрессивные препараты, подавляя иммунный ответ, не способны к индукции толерантности по отношению к трансплантату. Бо-

лее того, иммуносупрессивная терапия вследствие своей недостаточной селективности может способствовать ингибированию естественных регуляторных механизмов развития иммунологической толерантности к донорским антигенам, а также естественных факторов иммуносупрессии. Помимо этого, современные иммуносупрессивные препараты имеют множество осложнений, повышают риск развития инфекционных и онкологических осложнений.

В связи с этим разработка новых методов лечения, способствующих снижению активности иммунологического конфликта путем индукции иммунологической толерантности без повышения медикаментозной иммуносупрессивной нагрузки, является одним из перспективных методов повышения выживаемости трансплантатов и уменьшения количества осложнений.

Одним из таких методов является трансляционная клеточная иммунотерапия (ТКИ). Данный метод представляет собой экстракорпоральную фотохимиотерапию (ЭФХТ) – воздействие активированных ультрафиолетовым светом молекул специфического фотосенсибилизатора на лимфоциты крови.

Метод ЭФХТ был предложен в 1987 г. в качестве терапии Т-клеточной лимфомы кожи. Эффективность ЭФХТ была продемонстрирована на основании принципов доказательной медицины при лечении заболеваний, обусловленных нарушением функции Т-клеточной системы иммунитета, таких как: Т-клеточная злокачественная лимфома кожи, системная склеродермия, вульгарная пузырчатка, псориаз, ревматоидный артрит и др.

Эффективность ЭФХТ была подтверждена также многоцентровыми исследованиями [1]. Применение этого метода у больных Т-клеточной злокачественной лимфомой кожи позволило добиться значительного повышения выживания больных. В 1995 г. Международным консенсусным комитетом рекомендовано применение ЭФХТ в качестве метода первой линии терапии эритродермий больных Т-клеточной лимфомой. В настоящее время этот метод лечения используется примерно в 200 крупнейших медицинских центрах мира.

Фотофорез является также эффективным методом лечения острой и хронической форм реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток костного мозга [2].

### Экстракорпоральная фотохимиотерапия при трансплантации солидных органов

ЭФХТ с успехом применяется при трансплантации солидных органов для профилактики и лечения

отторжения трансплантата. Так, Jaksch P. et al. продемонстрировали, что лечение фотофорезом было эффективным у 61% реципиентов легких с синдромом облитерирующего бронхиолита. У больных, получающих ЭФХТ, отмечались лучшие показатели: объем формированного выдоха, выживаемость больных и потребность в ретрансплантации, по сравнению с пациентами, которые такой терапии не получали [3]. Lucid C.E. et al. при помощи ЭФХТ удалось стабилизировать стремительно ухудшающуюся функцию легочного трансплантата у реципиентов с рефрактерным к терапии облитерирующим бронхиолитом [4].

ЭФХТ успешно применяется при трансплантации сердца. Dall'Amico R. et al. применили ЭФХТ при рецидивирующих острых отторжениях. В результате у реципиентов значительно снизились частота и тяжесть эпизодов, что было подтверждено ежемесячными эндомикардиальными биопсиями. Также применение ЭФХТ позволило значительно и безопасно снизить дозировки циклоспорина А, преднизолона и азатиоприна [5].

В результате исследований авторы установили, что ЭФХТ является эффективным методом как для профилактики, так и для лечения острого отторжения трансплантата. Особенно интересны и перспективны выводы авторов, что применение ЭФХТ позволяет безопасно частично редуцировать иммуносупрессивную терапию даже у больных с высоким риском развития иммунологических осложнений.

ЭФХТ рекомендована Американским обществом афереза в качестве одного из основных методов профилактики отторжения трансплантата сердца и легких [6].

Urbani L. et al. применили ЭФХТ для профилактики отторжения при трансплантации печени. Интересным в этом является то, что применение этого

---

*Ватазин Андрей Владимирович* – д. м. н., профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». *Зулькарнаев Алексей Батыргараевич* – к. м. н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ того же института. *Кильдюшевский Александр Вадимович* – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации того же института. *Федулкина Вероника Андреевна* – врач-нефролог хирургического отделения трансплантологии того же института. *Крстич Мирослав* – к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения органного донорства отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции того же института.

**Для корреспонденции:** Зулькарнаев Алексей Батыргараевич. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 6. Тел.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

*Vatazin Andrej Vladimirovich* – professor, Head of transplantation, nephrology and surgical blood correction division. *Zul'karnaev Aleksey Batyrgaraevich* – associate professor of transplantation, nephrology and surgical blood correction department at the same Institute. *Kil'djushevskij Aleksandr Vadimovich* – professor, leading research fellow at the Department of Surgical hemocorrection and detoxification at the same Institute. *Fedulkina Veronika Andreevna* – nephrologist of transplant surgery department at the same Institute. *Krstic Miroljub* – senior research fellow of the surgical department of organ donation of transplantation, nephrology and surgical blood correction department at the same Institute.

**For correspondence:** Zul'karnaev Aleksey Batyrgaraevich. Address: 129110, Moscow, Schepkina, 61/2, Building 6. Tel.: +7-916-705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

метода позволило безопасно отсрочить у трети реципиентов начало приема ингибиторов кальциневрина с целью минимизации нефротоксичности на ранних этапах послеоперационного периода. Также удалось значительно снизить риск как клеточного, так и гуморально-опосредованного отторжения при АВ0-несовместимых трансплантациях: при исследовании биоптатов ни у одного из реципиентов, получавших ЭФХТ, не было зафиксировано признаков острого или хронического отторжения при среднем сроке наблюдения около двух лет. Также у авторов присутствует опыт применения ЭФХТ у реципиентов печени, инфицированных вирусом гепатита С с целью снизить лекарственную иммуносупрессивную нагрузку и повысить эффективность противовирусного лечения комбинацией рибавирина и интерферона. В результате 69% реципиентов завершили курс лечения, а устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 50% [7, 8].

Известны результаты нескольких исследований с участием в общей сложности до 50 пациентов, перенесших аллотрансплантацию трупной почки, где курсы ТКИ были с успехом использованы для профилактики отторжения и купирования рефрактерных к терапии эпизодов острого отторжения почечного трансплантата [9]. Авторы отмечают снижение частоты кризов отторжения и уменьшение выраженности лимфоцитарной инфильтрации ткани трансплантатов при хроническом отторжении. Все авторы подчеркивают, что при этом отсутствуют осложнения, свойственные иммуносупрессии: увеличение числа инфекционных осложнений и злокачественных новообразований. Это выгодно отличает ЭФХТ от традиционной медикаментозной иммуносупрессии. Осложнения, развитие которых возможно при применении ЭФХТ, – головная боль, повышение температуры тела (обычно через 4–12 часов после реинфузии обработанной клеточной суспензии), тошнота (чаще развивается при использовании пероральных препаратов 8-метоксипсоралена), гипотензия, вазовагальный обморок, чрезвычайно редки и, как правило, неспецифичны [10].

В одном из исследований, авторы отметили регресс проявлений отторжения почечного трансплантата и улучшение функции трансплантата (наблюдение в течение от 12 до 43 месяцев после трансплантации) в результате применения курса ЭФХТ после безуспешной противокризовой терапии пульсами метилпреднизолона и АТГ или ОКТ-3 [11]. При более длительном наблюдении (в течение 7 лет) за реципиентами, у которых ЭФХТ применена для лечения резистентных к терапии или рецидивирующих кризов отторжения, у шести реципиентов отмечено выраженное улучшение, которое заключалось в стабильном улучшении функции трансплантата и резком сокращении количества кризов, что подтверж-

дено биопсиями. Также авторы отметили снижение числа инфекционных осложнений, что, вероятно, обусловлено уменьшением потребности в противокризовой терапии с применением АТГ и ОКТ-3 [12].

Также фотоферез применяется не только для профилактики и лечения «клеточного» отторжения трансплантата. В сочетании с плазмаферезом и внутривенным иммуноглобулином ЭФХТ с успехом применена для лечения антитело-опосредованного отторжения почечного трансплантата [13].

Таким образом, ЭФХТ зарекомендовала себя как эффективный метод иммунотерапии, обладающий широким спектром практического применения. От традиционных иммуносупрессивных препаратов, применяемых в трансплантологии, ЭФХТ выгодно отличается тот факт, что при применении этого метода сохраняется зыбкий баланс иммунного гомеостаза: с одной стороны обеспечивается значительное снижение напряженности конфликта между иммунной системой реципиента и трансплантатом, а с другой – сохраняется достаточный физиологический ответ против различных патогенов. Главным образом это связано со способностью ЭФХТ к индукции специфической толерантности путем активации естественных механизмов иммуносупрессии.

Если при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и при лечении Т-клеточных лимфом накоплен достаточно большой опыт применения ЭФХТ, то при трансплантации солидных органов опыт значительно более скромный. При этом абсолютное большинство авторов свидетельствует о высокой эффективности такой терапии и незначительном количестве осложнений по сравнению с традиционными методами профилактики и лечения отторжения трансплантата. В основном это небольшие, одноцентровые и, как правило, достаточно продолжительные исследования (табл.).

Анализируя литературные данные, можно выделить следующие общие характеристики ЭФХТ:

- позволяет снизить количество кризов отторжения трансплантата;
- позволяет значительно повысить эффективность лечения криза отторжения в качестве адьювантного метода;
- позволяет уменьшить лекарственную иммуносупрессивную нагрузку;
- не сопровождается повышением риска развития инфекций;
- обладает ничтожно малой частотой встречаемости побочных эффектов;
- механизм действия до конца не изучен.

При трансплантации солидных органов большинство исследований посвящено изучению клинической эффективности ЭФХТ, тогда как исследования, направленные на определение конкретных механизмов действия ЭФХТ, достаточно редки.

**Исследования, посвященные изучению клинической эффективности ЭФХТ при отторжении трансплантатов солидных органов**

Автор и год публикации	Период проведения исследования	Кол-во пациентов	Трансплантат
Benden C. et al., 2008 [14]	1997–2007	24	легкое
Jaksch P. et al., 2012 [3]	1989–2010	51	легкое
Morrell M.R. et al., 2011 [15]	2000–2007	60	легкое
Salerno C.T. et al., 1999 [16]	1992–1999	8	легкое
Villanueva J. et al., 2000 [17]	1999–2000	14	легкое
Lucid C.E. et al., 2011 [4]	2008–2009	9	легкое
Dall'Amico R. et al., 2000 [5]	1995–2000	11	сердце
Giunti G., 1999 [18]	1996–1998	6	сердце
Maccherini M., 2001 [19]	1996–2000	12	сердце
Barr M.L. et al., 1998 [20]	1997	33	сердце
Kirklin J.K. et al., 2006 [21]	1990–2003	36	сердце
Urbani L. et al., 2008 [7]	1996–2006	131	печень
Kusztal M. et al., 2011 [9]	2010–2011	10	почка
Genberg H. et al., 2005 [11]	2000–2005	7	почка
Jardine M.J. et al., 2009 [12]	1999–2008	10	почка
Lai Q., 2012 [13]	2006–2009	6	почка

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФОТОФЕРЕЗА

Авторы видят основной механизм действия ЭФХТ в способности индуцировать апоптоз аллоактивированных Т-клеток [22] и моноцитов без существенного нарушения их способности к трансформации в дендритные клетки и эндотелиоциты [23]. В пользу этого также свидетельствуют Maccherini M. et al., которые изучали иммуномодуляторные свойства ЭФХТ, применив ее у больных с частыми рецидивирующими отторжениями сердечного трансплантата. Авторы отметили, что ЭФХТ значительно уменьшила частоту кризов отторжения и позволила снизить лекарственную иммуносупрессивную нагрузку. Главным механизмом снижения иммунологического конфликта авторы видят развитие апоптоза воспалительных клеток, инфильтрирующих периваскулярное пространство и интерстиций трансплантата. Причем количество апоптопических клеток наиболее велико в первые несколько дней после курса сеансов ЭФХТ и затем достаточно быстро уменьшается. При этом имеется повышение концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) через месяц после проведения ЭФХТ с последующим постепенным снижением их концентрации. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 и интерферона- $\gamma$  несколько повышаются сразу после завершения ЭФХТ, а затем так же имеют тенденцию к снижению. По мнению авторов, ЭФХТ гораздо эффективнее глюкокортикостероидов способствует апоптозу воспалительных лимфоцитов [19]. Воспалительная реакция – выделение провоспалительных цитокинов – может быть объяснена выделением молекулярных паттернов, ассоцииро-

ванных с повреждением при апоптозе клеток и последующей активацией Toll-подобных рецепторов. При этом вероятно, что такая реакция при быстрой гибели клеток в случае использования различных антител (антителоопосредованного цитолиза) была бы более выраженной, чем при апоптозе лимфоцитов, индуцированном нарушением синтеза ДНК в результате фотоактивации молекулы псоралена.

Также важным обстоятельством можно считать избирательную способность ЭФХТ в большей степени способствовать апоптозу именно активированных аллореактивных Т-клеток [24].

По мнению Baron E.D. et al., основным механизмом действия ЭФХТ при лечении криза отторжения почечного аллотрансплантата является изменение цитокинового профиля. Авторы установили, что после курса ЭФХТ соотношение клеток, продуцирующих интерферон- $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ), остается стабильным, а продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 – значительно повышается, изменяя соотношение клеток с 2,73 на 1,01. Это, по мнению авторов, свидетельствует об изменении направленности дифференцировки Т-клеток в сторону фенотипа Т-хелперов 2-го типа (Тх<sub>2</sub>). При этом известно, что Тх<sub>2</sub>-клетки имеют взаимную перекрестную отрицательную регуляцию с клетками Тх<sub>1</sub>-фенотипа и могут иметь важную роль в развитии толерантности [25].

Антиген-специфичный Т-клеточный ответ характеризуются различными профилями секретуемых цитокинов. Поляризация Т-клеточного ответа в сторону Тх<sub>1</sub> или Тх<sub>2</sub> зависит от типа антигенпрезентирующей клетки. Дендритные клетки (ДК) 1-го типа («моноцитоподобные») инициируют Тх<sub>1</sub>-ответ, в то время как ДК 2-го типа («плазмоци-

тоидные») –  $T_H2$  ответ. Существует гипотеза, согласно которой ДК 2-го типа могут быть ответственными за поддержание периферической Т-клеточной толерантности к аутоантигенам, в то время как ДК 1-го типа – за антиген-специфичный Т-клеточный ответ. При реакции отторжения, инициированной макрофагами ДК 1-го типа, происходит секреция ФНО $\alpha$  и усиливается экспрессия CD40L, что способствует активации ДК 2-го типа. При этом ДК 2-го типа способствуют пролиферации антиген-специфичных Т-клеток, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-10. Эти цитокины имеют отрицательную обратную регуляторную связь с  $T_H1$ -клетками и снижают активность воспалительной реакции. Это было подтверждено в ряде экспериментальных моделей [26].

Частично действие ЭФХТ обусловлено апоптозом моноцитов крови, что было подтверждено исследованием Setterblad N. et al. [27]. При этом ЭФХТ стимулирует спонтанный апоптоз клеток, а также повышает чувствительность клеток к индукции HLA-DR-опосредованного апоптоза. Этот механизм клеточного апоптоза до конца не изучен. Имеются свидетельства, что HLA-DR-опосредованный апоптоз не зависит от активации каспаз и ключевым медиатором этого процесса является AIF (apoptosis-inducing factor), вызывая фрагментацию ДНК и конденсацию хроматина [28]. Таким образом, ЭФХТ, способствуя активации различных механизмов апоптоза зрелых «профессиональных» антигенпрезентирующих (дендритных) клеток, а также клеток, способных трансформироваться в дендритные (моноциты), ограничивает иммунный ответ.

Уменьшение количества мононуклеарных клеток – Т-клеток и моноцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины – ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , – было продемонстрировано и Vladon J. et al. [29]. При этом уменьшается не только количество этих клеток, но и меняется их функциональное состояние: этим же коллективом авторов было продемонстрировано, что после процедуры ЭФХТ, снижается способность Т-клеток к продукции ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-2 и способность моноцитов к продукции ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8. Изменяется также и регуляторный потенциал Т-клеток: Т-клетки, подвергшиеся действию ЭФХТ, снижают цитокин-продуцирующую способность даже не подвергшихся этой процедуре моноцитов после совместной инкубации [30]. Это выгодно отличает ЭФХТ от классической медикаментозной противокризовой и базовой иммуносупрессивной терапии, направленной на неселективное сокращение популяции Т-клеток или нарушение их функции. В то же время Ghafari A. et al. считают, что сама по себе концентрация в периферической крови таких активно участвующих в отторжении цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 или ИФН $\gamma$ , не может быть предиктором отторже-

ния трансплантата: содержание этих цитокинов у больных, перенесших криз отторжения, и без иммунологических осложнений в раннем послеоперационном периоде существенно не различается [31]. По нашему мнению, это может служить очередным доказательством несостоятельности современной концепции неселективной иммуносупрессии.

По данным Holtick U. et al., в результате ЭФХТ часть моноцитов клеточного концентрата трансформируются в незрелые дендритные клетки, с повышенной экспрессией PD-L1 [32]. PD-L1 (B7-H1, CD274) является лигандом PD-1 (CD279), экспрессируемого неактивированными CD4- и CD8-клетками, а также активированными В-лимфоцитами, NK-клетками и макрофагами. Молекула PD-1 (programmed cell death 1 ligand) частично схожа с молекулой CTLA-4. PD-1 имеет два лиганда – PD-L1 (B7-H1, CD273) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые, возможно, несут несколько различные функции. Лиганды PD-1 представлены на АПК после их активации. Помимо этого PD-L1 представлены на активированных Т-клетках, FoxP3+ Treg, эндотелиоцитах, некоторых паренхиматозных клетках. Известно также, что PD-L1 может связываться не только с PD-1, но и с B7-1. Активация данного сигнального пути ингибирует пролиферацию и продукцию цитокинов антиген-специфичными CD4 и CD8 клетками. Выраженность ингибирующего действия этих молекул зависит от наличия костимуляционных сигналов, в частности CD28-B7. Блокирование PD-1-PD-L1/2 сигнального пути может ускорять отторжение трансплантата в эксперименте. Введение PD-L1-Ig в результате конкурентного связывания с PD-1 тормозит реакцию отторжения [33]. Вероятно, этот механизм также участвует в ЭФХТ-индуцированной толерантности к трансплантату. В то же время в исследовании Wolnicka-Glubisz A. установлено, что фрагменты клеток, подвергшихся апоптозу активно захватываются моноцитами, что сопровождается повышенной продукцией ИЛ-10 [34]. При этом присутствие лимфоцитов, подвергнутых апоптозу, является важным фактором для продукции ИЛ-10 [35].

Поглощение дендритными клетками фрагментов лимфоцитов, подвергшихся апоптозу, имеет несколько толерогенных эффектов: снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИЛ-12); увеличение продукции противовоспалительных цитокинов (TGF $\beta$ , ИЛ-10); снижение способности стимулировать Т-клеточный ответ; снижение количества эффекторных CD8-клеток; индукция пролиферации регуляторных Т-клеток [36].

Di Renzo M. et al. установили, что культивирование лимфоцитов после ЭФХТ и незрелых дендритных клеток приводит к снижению последними плотности экспрессии костимуляционных молекул CD40 и CD86, а также молекулы клеточной ад-

гезии ICAM-1 (CD54) и повышению продукции ИЛ-10 [37].

С одной стороны, ИЛ-10, являясь противовоспалительным цитокином, подавляет продукцию цитокинов Тх<sub>1</sub>-клетками и уменьшает экспрессию молекул HLA II класса. С другой стороны, если моноциты пиноцитируют аллогенные пептиды с последующей трансформацией в дендритные клетки с толерогенным фенотипом, это может стать мощным перспективным методом индукции периферической толерантности к донорским антигенам. Так, в исследовании Dhodapkar M.V. et al. было показано, что незрелые дендритные клетки могут способствовать аллоантиген-специфическому ингибированию эффекторных Т-клеток, а также повышению активности продукции противовоспалительных цитокинов, в частности – ИЛ-10, Т-клетками. Кроме этого, активированные Т-клетки посредством взаимодействия с незрелыми дендритными клетками сохраняют способность к пролиферации и дифференцировке в клетки памяти. При этом они обладают крайне ослабленной способностью к продукции ИНФγ и киллингу [38]. Также незрелые дендритные клетки способствуют продукции аллоантигенспецифических CD8-регуляторных клеток, обладающих выраженным ингибирующим действием на течение реакции отторжения [39].

Подобный вывод был сделан Spisek R. et al. в рамках изучения механизма действия ЭФХТ при реакции «трансплантат против хозяина», которые отметили, что в результате применения этого метода происходит образование незрелых дендритных клеток, способных к активной продукции ИЛ-10 и индукции быстрого и массивного апоптоза аллореактивных лимфоцитов [40]. Di Renzo M. et al. также установили, что совместное культивирование лимфоцитов, подвергнутых ЭФХТ, и незрелых дендритных клеток снижает плотность экспрессии CD54, CD40, CD86 и сопровождается повышенной продукцией ИЛ-10 [37]. Незрелым толерогенным дендритным клеткам, полученным в результате ЭФХТ, авторы отводят главную роль в индукции специфической толерантности.

Дендритные клетки могут быть как индукторами адаптивного иммунного ответа, так и толерантности. Множество факторов играют важную роль в формировании направленности их действия: цитокиновое окружение, миграционная активность, набор кластеров дифференцировки, происхождение и др., однако, согласно одной из гипотез, ключевым фактором в снижении активности иммунологического конфликта при трансплантации солидных органов считают степень их зрелости [41]. Частично толерогенные свойства незрелых дендритных клеток можно объяснить слабой экспрессией молекул HLA I и II классов, а также CD80/86, в результате

чего эти клетки неспособны эффективно презентировать антиген CD4 и CD8 клеткам [42]. Однако имеется и другая теория механизма их толерогенных свойств дендритных клеток.

Предполагается, что в силу того, что ранние незрелые дендритные клетки неспособны к эффективному процессингу антигенов и презентации их в комплексе с HLA, это делает невозможным их взаимодействие с Т-клетками. Помимо этого, ранние дендритные клетки обладают низкой миграционной активностью из-за недостаточной экспрессии некоторых молекул, в частности – CCR7 (CD197). В связи с этим незрелые дендритные клетки, возможно, неспособны к миграции в лимфоузлы и индукции толерантности. В рамках этой теории существует как минимум два типа дендритных клеток – с толерогенным или иммуногенным фенотипом, и вариант дифференцировки зависит от микроокружения клетки. При наличии «сигналов опасности» формируется специфическая смесь цитокинов, которая способствует пиноцитозу пептидов и созреванию клеток с иммуногенным фенотипом к данным антигенам. При отсутствии таких сигналов происходит активация альтернативной программы и спонтанное созревание клеток с формированием толерогенного фенотипа клеток к захваченным антигенам. При этом формирование комплексов «HLA–эпитоп» происходит лишь единожды в период созревания клетки по одному из путей [43].

Также механизмом толерогенного действия ЭФХТ может быть продукция CD4+CD25+ Т-клеток, популяция которых увеличивается после курса у больных с положительным клиническим эффектом [44]. При этом среди CD4+CD25+ Т-регуляторных клеток существенно возрастает популяция FoxP3+ клеток [45]. Эффект от ЭФХТ, выражающийся в увеличении популяции CD4+CD25+ FoxP3+ Т-регуляторных клеток может сохраняться в течение 3 [9] и даже 12 месяцев после терапии и дольше [46, 47].

Таким образом, существует множество гипотез механизма действия ЭФХТ:

- повреждение ДНК и последующий апоптоз клеток (моноцитов, Т-клеток);
- рецептор-опосредованная модуляция макрофагов и дендритных клеток;
- индукция антиген-специфической толерантности путем пролиферации Т-регуляторных клеток;
- торможение процесса окончательного созревания дендритных клеток;
- снижение способности дендритных клеток к активации Т-клеток;
- увеличение Т-регуляторных клеток;
- генерация толерогенных дендритных клеток;
- периферическая клональная делеция эффекторных Т-клеток;

- поляризация дифференцировки Т-клеток в сторону Th<sub>2</sub>-фенотипа;
- снижение количества цитотоксических Т-клеток;
- нормализация CD4/CD8 соотношения клеток;
- ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ ) и индукция продукции противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10, TGF $\beta$ , ИЛ-1Ra и др. [26].

Эффективность метода ЭФХТ доказана в лечении Т-клеточной лимфомы и реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако при трансплантации солидных органов работы носят экспериментальный характер, несмотря на то что практически все из них свидетельствуют о высокой клинической эффективности метода в профилактике и лечении отторжения трансплантата [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описано множество механизмов действия ЭФХТ. Интересно, что одна и та же процедура при разных состояниях (например, Т-клеточная лимфома и отторжение трансплантата) может приводить к прямо противоположным эффектам: повышению или снижению активности антигенспецифичного иммунного ответа. Возможно, широта терапевтического действия ЭФХТ частично может быть объяснена тем, что в результате фотоактивации молекулы псоралена нарушается синтез именно активно синтезируемых в данный период времени белков.

В то же время единой концепции, объясняющей действие этого метода, нет, что требует проведения дальнейших исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. McKenna K.E., Whittaker S., Rhodes L.E., Taylor P., Lloyd J., Ibbson S., Russel-Jones R. Evidence – based practice of photopheresis 1987 – 2001: a report of a workshop of the British Photodermatology group and the U.K. skin lymphoma group. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 7–20.
2. Pierelli L., Perseghin P., Marchetti M., Messina C., Perotti C., Mazzoni A., Bacigalupo A., Locatelli F., Carlier P., Bosi A. Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2013; 53 (10): 2340–2352.
3. Jaksch P., Scheed A., Keplinger M., Ernst M.B., Dani T., Just U., Nahavandi H., Klepetko W., Knobler R. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (9): 950–957.
4. Lucid C.E., Savani B.N., Engelhardt B.G., Shah P., Clifton C., Greenhut S.L., Vaughan L.A., Kassim A., Schuening F., Jagasia M. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46 (3): 426–429.
5. Dall'Amico R., Montini G., Murer L., Andretta B., Zucchello G., Gambino A., Feltrin G., Caforio A., Tursi V., Livi U. Extracorporeal photochemotherapy after cardiac transplantation: a new therapeutic approach to allograft rejection. *Int. J. Artif. Organs.* 2000; 23 (1): 49–54.
6. Marques M.B., Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *J. Clin. Apher.* 2011; 26 (3): 146–151.
7. Urbani L., Mazzoni A., Colombatto P., Biancofiore G., Bindi L., Tascini C., Menichetti F., Brunetto M., Scatena F., Filipponi F. Potential applications of extracorporeal photopheresis in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (4): 1175–1178.
8. Urbani L., Mazzoni A., Bianco I., Grazzini T., De Simone P., Catalano G., Montin U., Petruccioli S., Morelli L., Campani D., Pollina L., Biancofiore G., Bindi L., Tascini C., Menichetti F., Scatena F., Filipponi F. The role of immunomodulation in ABO-incompatible adult liver transplant recipients. *J. Clin. Apher.* 2008; 23 (2): 55–62.
9. Kuztal M., Kościelska-Kasprzak K., Gdowska W., Zabińska M., Myszka M., Kłak R., Krajewska M., Boratynska M., Szyber P., Chudoba P., Patrzalek D., Klinger M. Extracorporeal photopheresis as an antirejection prophylaxis in kidney transplant recipients: preliminary results. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (8): 2938–2940.
10. Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34 (7): 757–760.
11. Genberg H., Kumlien G., Shanwell A., Tydén G. Refractory acute renal allograft rejection successfully treated with photopheresis. *Transplant. Proc.* 2005; 37 (8): 3288–3289.
12. Jardine M.J., Bhandari S., Wybourn K.R., Misra A.K., McKenzie P.R., Eris J.M. Photopheresis therapy for problematic renal allograft rejection. *J. Clin. Apher.* 2009; 24 (4): 161–169.
13. Lai Q., Pretagostini R., Gozzer M., Cinti P., Meo D., Vita F., Bafti M.S., Poli L., Novelli G., Rossi M., Girelli G., Berloco P.B. Multimodal treatment for acute antibody-mediated renal transplant rejection: successful rescue therapy with combined plasmapheresis, photopheresis and intravenous immunoglobulin. *G. Ital. Nefrol.* 2012; 29 Suppl 54: S31–35.
14. Benden C., Speich R., Hofbauer G.F., Irani S., Eich-Wanger C., Russi E.W., Weder W., Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation.* 2008; 86 (11): 1625–1627.
15. Morrell M.R., Despotis G.J., Lublin D.M., Patterson G.A., Trulock E.P., Hachem R.R. The efficacy of

- photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (4): 424–431.
16. Salerno C.T., Park S.J., Kreykes N.S., Kulick D.M., Savik K., Hertz M.I., Bolman R.M. 3rd. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117 (6): 1063–1069.
  17. Villanueva J., Bhorade S.M., Robinson J.A., Husain A.N., Garrity E.R. Jr. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. *Ann. Transplant.* 2000; 5 (3): 44–47.
  18. Giunti G., Schürfeld K., Maccherini M., Tanganelli P., Rubegni P., Alfani D., D'Ascenzo G., Diciolla F., Bernazzali S., Fimiani M., Toscano M., Sani G. Photopheresis for recurrent acute rejection in cardiac transplantation. *Transplant. Proc.* 1999; 31 (1–2): 128–129.
  19. Maccherini M., Diciolla F., Laghi Pasini F., Lisi G., Tanganelli P., D'Ascenzo G., Mondillo S., Carone E., Orichio L., Baraldi C., Capecechi P.L., Lazzarini P.E., Toscano T., Barretta A., Giunti G., Schuerfeld K., Fimiani M., Papalia U. Photopheresis immunomodulation after heart transplantation. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (1–2): 1591–1594.
  20. Barr M.L., Meiser B.M., Eisen H.J., Roberts R.F., Livi U., Dall'Amico R., Dorent R., Rogers J.G., Radovancević B., Taylor D.O., Jeevanandam V., Marboe C.C. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (24): 1744–51.
  21. Kirklin J.K., Brown R.N., Huang S.T., Naftel D.C., Hubbard S.M., Rayburn B.K., McGiffin D.C., Bourge R.B., Benza R.L., Tallaj J.A., Pinderski L.J., Pamboukian S.V., George J.F., Marques M. Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (3): 283–288.
  22. Holtick U., Wang X.N., Marshall S.R., Scheid C., von Bergwelt-Baildon M., Dickinson A.M. In vitro PUVA treatment preferentially induces apoptosis in alloactivated T cells. *Transplantation.* 2012; 94 (5): e31–34.
  23. Hannani D., Gabert F., Laurin D., Sall M., Molens J.P., Hequet O., Chaperot L., Plumas J. Photochemotherapy induces the apoptosis of monocytes without impairing their function. *Transplantation.* 2010; 89 (5): 492–499.
  24. Hannani D., Merlin E., Gabert F., Laurin D., Deméocq F., Chaperot L., Kanold J., Plumas J. Photochemotherapy induces a faster apoptosis of alloreactive activated T cells than of nonalloreactive resting T cells in graft versus host disease. *Transplantation.* 2010; 90 (11): 1232–1238.
  25. Baron E.D., Heeger P.S., Hricik D.E., Schulak J.A., Tary-Lehmann M., Stevens S.R. Immunomodulatory effect of extracorporeal photopheresis after successful treatment of resistant renal allograft rejection. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2001; 17 (2): 79–82.
  26. Fimiani M., Di Renzo M., Rubegni P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150 (6): 1055–1060.
  27. Setterblad N., Garban F., Weigl R., Assier E., Drillat P., Charron D., Dickinson A., Greinix H., Mooney N. Extracorporeal photopheresis increases sensitivity of monocytes from patients with graft-versus-host disease to HLA-DR-mediated cell death. *Transfusion.* 2008; 48 (1): 169–177.
  28. Bains S.K., Mone A., Yun Tso J., Lucas D., Byrd J.C., Weiner G.J., Green J.M. Mitochondria control of cell death induced by anti-HLA-DR antibodies. *Leukemia.* 2003; 17 (7): 1357–1365.
  29. Bladon J., Taylor P. Extracorporeal photopheresis reduces the number of mononuclear cells that produce pro-inflammatory cytokines, when tested ex-vivo. *J. Clin. Apher.* 2002; 17 (4): 177–182.
  30. Bladon J., Taylor P.C. Lymphocytes treated by extracorporeal photopheresis can down-regulate cytokine production in untreated monocytes. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2005; 21 (6): 293–302.
  31. Ghafari A., Makhdoomi K., Ahmadpour P., Afshari A.T., Lak S.S., Fakhri L. Serum T-lymphocyte cytokines cannot predict early acute rejection in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (4): 958–961.
  32. Holtick U., Wang X.N., Marshall S.R., Scheid C., von Bergwelt-Baildon M., Dickinson A.M. Immature DC isolated after co-culture with PUVA-treated peripheral blood mononuclear cells downregulate graft-versus-host reactions in the human skin explant model. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2013; 8 (4): 324–332.
  33. del Rio M.L., Buhler L., Gibbons C., Tian J., Rodriguez-Barbosa J.I. PD-1/PD-L1, PD-1/PD-L2, and other co-inhibitory signaling pathways in transplantation. *Transpl. Int.* 2008; 21 (11): 1015–1028.
  34. Wolnicka-Glubisz A., Fraczek J., Skrzeczynska-Moncznik J., Friedlein G., Mikolajczyk T., Sarna T., Pryjma J. Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 61 (1): 107–114.
  35. Di Renzo M., Rubegni P., Pasqui A.L., Pompella G., De Aloe G., Sbano P., Cuccia A., Castagnini C., Auteri A., Laghi Pasini F., Fimiani M. Extracorporeal photopheresis affects interleukin (IL)-10 and IL-12 production by monocytes in patients with chronic graft-versus-host disease. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153 (1): 59–65.
  36. Peritt D. Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12 (1 Suppl 2): 7–12.
  37. Di Renzo M., Sbano P., De Aloe G., Pasqui A.L., Rubegni P., Ghezzi A., Auteri A., Fimiani M. Extracorporeal photopheresis affects co-stimulatory molecule expression and interleukin-10 production by dendritic cells in graft-versus-host disease patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 151 (3): 407–413.
  38. Dhodapkar M.V., Steinman R.M., Krasovskiy J., Munz C., Bhardwaj N. Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2001; 193 (2): 233–238.
  39. Dhodapkar M.V., Steinman R.M. Antigen-bearing immature dendritic cells induce peptide-specific CD8(+) regulatory T cells in vivo in humans. *Blood.* 2002; 100 (1): 174–177.

40. Spisek R., Gasova Z., Bartunkova J. Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion*. 2006; 46 (1): 55–65.
41. Failli A., Legitimo A., Mazzoni A., Urbani L., Scatena F., Mosca F., Consolini R. The combination of immunosuppressive drugs with 8-methoxypsoralen and ultraviolet a light modulates the myeloid-derived dendritic cell function. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24 (1): 89–99.
42. Tan J.K., O'Neill H.C. Maturation requirements for dendritic cells in T cell stimulation leading to tolerance versus immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78 (2): 319–324.
43. Usharauli D. Dendritic cells and the immunity/tolerance decision. *Med. Hypotheses*. 2005; 64 (1): 112–113.
44. Meloni F., Cascina A., Miserere S., Perotti C., Vitulo P., Fietta A.M. Peripheral CD4(+)CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (1): 213–217.
45. George J.F., Gooden C.W., Guo L., Kirklin J.K. Role for CD4(+)CD25(+) T cells in inhibition of graft rejection by extracorporeal photopheresis. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (6): 616–622.
46. Rubegni P., Sbrano P., Cevenini G., Perari M.G., Marotta G., Risulo M., Carcagni M.R., D'Ascenzo G., De Aloe G., Fimiani M. CD4+CD25+ lymphocyte subsets in chronic graft versus host disease patients undergoing extracorporeal photochemotherapy. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20 (4): 801–807.
47. Lamioni A., Carsetti R., Legato A., Landolfo A., Isacchi G., Emma F., Bottazzo G.F., Dello Strologo L. Induction of regulatory T cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 83 (10): 1393–1396.
48. Dupont E., Craciun L. UV-induced immunosuppressive and anti-inflammatory actions: mechanisms and clinical applications. *Immunotherapy*. 2009; 1 (2): 205–210.
49. Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., Столяревич Е.С., Кантария Р.О., Зулкарнаев А.Б. Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных. *Альманах клинической медицины*. 2013; 28: 25–31.
- Fedulkina V.A., Vatazin A.V., Kil'djushevskij A.V., Stoljarevich E.S., Kantarija R.O., Zul'karnaev A.B. Translational cellular immunotherapy in urological patients after cadaveric kidney allograft. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2013; 28: 25–31 (in rus).

Статья поступила в редакцию 5.11.2013 г.

# НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ УРОДИНАМИКИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А., Султанбаев Р.А.*

Кафедра хирургии с курсом урологии факультета повышения квалификации и последипломного образования ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», Тюмень, Российская Федерация

Анализируя данные литературы и результаты собственных клинических наблюдений, авторы высказывают предположение о наличии собственного физиологического ритмогенеза перистальтики органов мочевыводящей системы, обеспечивающих их функциональную состоятельность после денервации в процессе забора донорской почки и трансплантации ее реципиенту.

*Ключевые слова:* уродинамика, почечный трансплантат.

## KIDNEY TRANSPLANT URODYNAMICS: NEUROPHYSIOLOGIC CONSIDERATIONS

*Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A., Sultanbaev R.A.*

Urology Department, Tyumen State Medical Academy

By analyzing data from the literature and the results of own clinical the authors suggest the presence of its own physiological rhythmogenesis motility of the urinary system to ensure its functional viability after denervation in the process of donor kidney recovery and its transplantation to the recipient.

*Key words:* urodynamics, kidney transplant.

Поводом к написанию настоящей статьи стали собственные наблюдения авторов за вполне целесообразной самостоятельной перистальтической активностью верхних мочевых путей сразу после трансплантации трупной почки, а также в процессе ее функционирования с максимальным сроком наблюдения в нашей клинике до 18 лет.

Интересен тот факт, что медикаментозная «денервация» нижних мочевых путей у пациентов с нейрогенным нарушением уродинамики также сопровождается стабилизацией перистальтики мочевого пузыря и уретры. В этом прослеживается некий элемент «самостоятельности» нейрофизиологии мочевыведения, присущий собственно самим мочевым путям и почечно-мочеточниковому трансплантату в частности [1–4].

Считается, что слаженная и целесообразная функция верхних мочевых путей контролируется и обеспечивается преимущественно вегетативной нервной системой человека и осуществляется без участия сознания [5, 6].

Периферическая иннервация верхних мочевых путей обеспечивается почечным сплетением из симпатического ствола и блуждающим нервом, представляющим парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Она контролирует нейромодуляцию мочеобразования и перистальтическую

активность верхних мочевых путей. Данные об иннервации верхних и нижних мочевых путей представлены в таблице [4, 5].

Рядом исследований установлено, что функциональное значение гладкой мускулатуры верхних мочевых путей заключается в обеспечении необходимой ритмичной перистальтики. Миогенные механизмы, регулирующие данный процесс, способствуют возникновению спонтанного электрического ритмогенеза, берущего свое начало в области пиелуретерального соустья и распространяющегося вдоль всего органа, формируя при этом однонаправленную перистальтическую волну. Важно отметить, что этот физиологический механизм основан на внутреннем механическом восприятии верхними мочевыми путями объема поступающей в них из почки мочи [2, 7].

Мочеточники обладают автономной ритмичной моторной функцией. Генератором ритмических сокращений мочеточника является водитель ритма – пейсмекер, расположенный чаще всего в области верхушки лоханочно-мочеточникового соустья. Благодаря единой анатомической целостности терминальной части мочеточников, их устьев и мочепузырного треугольника осуществляется координация деятельности мочеточника и мочевого пузыря, что предупреждает пузырно-мочеточниковый рефлюкс [2, 8].

Таблица

## Иннервация верхних и нижних мочевых путей

Орган	Симпатическая иннервация	Парасимпатическая иннервация
Почки	<i>Pl. renalis</i> (почечное сплетение) из <i>pl. coeliacus</i> ( <i>rr. renales</i> (почечные ветви) из <i>tr. sympathicus</i> (симпатического ствола)	<i>N. vagus</i> (блуждающий нерв)
Мочеточники	<i>Rr. ureterici pl. renalis et hypogastricus inferior</i>	<i>N. vagus, Nn. splanchnici pelvini</i>
Мочевой пузырь	<i>Pl. vesicalis</i> (из <i>pl. hypogastricus inferior</i> )	<i>Nn. splanchnici pelvini</i>
Предстательная железа	<i>Pl. prostaticus</i> (предстательное сплетение) из <i>pl. hypogastricus inferior</i>	<i>Nn. splanchnici pelvini</i>
Уретра	<i>Nn. cavernosi penis</i> из <i>pl. hypogastricus inferior</i>	<i>Nn. splanchnici pelvini</i>
Органы малого таза	Афферентная соматическая иннервация осуществляется по <i>n. pelvini</i> . Эфферентная соматическая иннервация осуществляется из <i>n. pudendus</i>	

Отношение ученых к функциональным последствиям денервации почечного трансплантата двоякое, от неизбежно губительных до функциональной самодостаточности отчужденного органа [6, 9–12].

Наши наблюдения со средней продолжительностью выживания почечного трансплантата 6,5 года дают основание согласиться с важностью вегетативной иннервации для функционирования здоровой почки, однако вполне удовлетворительная функция почечного трансплантата в организме нового «хозяина» в течение наблюдаемого нами срока не дает основания говорить о фатальности потери вегетативного управления для трансплантированного органа.

Периферическая иннервация нижних мочевых путей осуществляется аналогичным вегетативным (симпатическим и парасимпатическим) обеспечением и дополняется управлением соматического отдела нервной системы. При этом сам мочевой пузырь также имеет двойную иннервацию.

К мочевому пузырю отходят ветви преимущественно от пузырного сплетения, которое образуется с каждой стороны пузыря ветвями нижнего подчревного сплетения, частью стволиков верхнего подчревного сплетения, внутренними ветвями пятого поясничного и трех-четырёх крестцовых узлов симпатического ствола, а также и внутренними нервами первых трех-четырёх крестцовых нервов. Основная часть пузырного сплетения подходит к

мочевому пузырю у места вхождения в него мочеточника, при это одна группа направляется к верхним отделам пузыря – верхние пузырные нервы, другая к нижним отделам пузыря – нижние пузырные нервы. В области впадения мочеточника ветви пузырного сплетения образуют вокруг мочеточниковую петлю, от которой поднимаются стволики по мочеточнику. Нервные ветви располагаются в подсерозной клетчатке и, проникая в толщу стенки мочевого пузыря, залегают межмышечно, а также в слизистой оболочке.

Рецепторы в области окончаний симпатической иннервации мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в зависимости от физиологических эффектов, возникающих при их стимуляции, разделяются на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы:  $\alpha$ -адренорецепторы расположены преимущественно в основании дурозора, его шейке и проксимальной части мочеиспускательного канала;  $\beta$ -адренорецепторы расположены в области тела и дна мочевого пузыря. При этом холинэргические нейроны (M-рецепторы) парасимпатической нервной системы расположены преимущественно в мышечной стенке основания мочевого пузыря. Органы малого таза, мышцы и кожу промежности, слизистую оболочку и наружный сфинктер мочеиспускательного канала иннервирует срамной, или половой, нерв, который берет свое начало из крестцового сплетения (*plexus sacralis*) [5, 6, 13, 14].

*Бердичевский Вадим Борисович* – к. м. н., доцент кафедры хирургии с курсом урологии факультета повышения квалификации и последипломного образования ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия». *Бердичевский Борис Аркадьевич* – д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии той же академии. *Султанбаев Ринад Ахмеджанович* – к. м. н., доцент той же кафедры.

**Для корреспонденции:** Бердичевский Вадим Борисович. Адрес: 625016, Тюмень, ул. Пермьякова, 50а, кв. 10.

Тел. +7 904 491 22 77. E-mail: doctor\_bba@mail.ru.

*Berdichevskiy Vadim Borisovich* – Assistant Professor of Urology Department in Tyumen State Medical Academy. *Berdichevskiy Boris Arkadievich* – Professor of Urology Department at the same Academy. *Sultanbaev Rinad Akhmedzhanovich* – Assistant Professor at the same Department.

**For correspondence:** Berdichevskiy Vadim Borisovich. Address: Permyakova Street, 50a – 10, Tyumen', Russia, 625016

Tel. +7 904 491 22 77. E-mail: doctor\_bba@mail.ru.

Хорошо известно, что активация того или иного звена нервной системы определяет функциональный статус нижних мочевых путей. В 92% жизненного пространства человека доминирует система удержания мочи, преимущественно регулируемая симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Осознанное ощущение полноты мочевого пузыря опосредовано растяжением стенки органа возрастающим объемом мочи в фазу наполнения. При этом афферентные импульсы от рецепторов, расположенных в его стенке, по тазовому нерву поступают в крестцовый отдел спинного мозга. Далее они направляются в центры мочеиспускания, расположенные в области моста и коры головного мозга [1, 4, 14].

Головной мозг снабжен органами внешнего контроля, которые оценивают сложившуюся жизненно важную ситуацию. Если существуют на данный отрезок времени для конкретного индивидуума приемлемая обстановка, то головной мозг, ощущающий позыв на мочеиспускание, конкретными действиями инициирует начало акта мочеиспускания. Одновременно плавно напрягаются мышцы живота, иннервируемые межреберными нервами, и расслабляются мышцы промежности за счет эфферентных соматических импульсов, достигающих мишени по половому нерву. Это осознанный и управляемый этап мочеиспускания. Далее соматический импульс подавляет симпатическое доминирование над мочевым пузырем, обеспечивающее медленное накопление и хранение мочи, и активизирует парасимпатическое влияние на орган через эфферентные пути тазового нерва для быстрого и исчерпывающего опорожнения мочевого пузыря. Этому акту посвящено только 8% жизненного пространства человека [6, 15, 16].

Но что происходит с верхними мочевыми путями после изъятия их из организма хозяина? Почему, лишённые нейрогенного управления, они сохраняют функциональные свойства не только эффективного мочеобразования, но и адекватного мочевыведения, остается предметом предположений и многочисленных научных изысканий [2, 17].

В эксперименте со свежеекстерпированным мочевым пузырем животного показано, что его наполнение теплым физиологическим раствором сопровождается эффективным самоопорожнением [18], что свидетельствует о значении внешнего нейрогенного управления функцией верхних и нижних мочевых путей несколько преувеличено и трансплантированный мочепузырный комплекс в принципе не нуждается в руководящей роли соматической и вегетативной нервной системы?

На рисунке схематично представлен денервированный мочепузырный комплекс.

Наш скромный опыт 40 успешных трансплантаций трупной почки не выявил случаев дисфункции



Рис. Денервированный мочепузырный комплекс

верхних мочевых путей пересаженной почки или формирования нарушений функции мочевого пузыря после имплантации в него мочеточника почечно-го трансплантата.

Мы также не выявили проявлений нейрогенной дисфункции на уровне общих верхних мочевых путей донора и реципиента у 3 пациентов, которым в нашей клинике выполнены реконструктивные операции по формированию анастомоза собственного мочеточника реципиента с лоханкой трансплантата трупной почки в связи с ишемическим некрозом мочеточника трансплантата.

По всей видимости, патогенетической платформой нейрогенного нарушения уродинамики является нарушение соматического (сознательного) обеспечения процесса мочевыведения. На эту мысль нас навел собственный опыт более 20 одномоментных пересадок мочеточников у детей 5–10 лет, которым по поводу двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса выполнялась операция Политано–Литбеттера. Согласно протоколу операции, во всех случаях проводилось внутривезикулярное выделение и резекция от 1 до 4 см пораженного интрамурального и дистального отделов мочеточников с реимплантацией последнего в подслизистый слой мочевого пузыря.

Эта зона анатомически и функционально общепризнана как область прохождения нервных воло-

кон, обеспечивающих вегетативное управление функциями мочевого пузыря. Иными словами, имела место вынужденная вегетативная «денервация» этого органа, однако мы не наблюдали проявлений нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей в этой группе детей. Одновременно наши наблюдения за 10 пациентами после открытой радикальной простатэктомии по поводу рака простаты, которым не удалось полностью сохранить соматические пути иннервации нижних мочевых путей по срамному нерву, констатировали у них различно выраженную нейрогенную дисфункцию нижних мочевых путей.

Все перечисленные клинические наблюдения позволили нам высказать предположение, что проявления нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей связаны прежде всего с нарушением их соматической иннервации. И отсутствие значимого нейрогенного нарушения уродинамики почечного трансплантата является, на наш взгляд, одним из подтверждений высказанного предположения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литера, 2006.  
*Alyayev A.G., Grigoryan V.A., Gadjiyeva Z.K. Urination disorders. M.: Letter, 2006 (in rus).*
2. Мойсюк Я.Г., Багненко С.Ф., Резник О.Н. Современные методы и перспективы изъятия и консервации почечного трансплантата от асистолического донора. *Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2003; 2: 32–42.*  
*Moysyuk Y.G., Bagnenko S.F., Reznik O.N. Modern methods and prospects seizure and preservation of renal transplant asystolic donor. Journal of Transplantation and Artificial bodies. 2003; 2: With. 32–42( in rus).*
3. Daly D.M., Collins V.M., Chapple C.R., Grundy D. The afferent system and its role in lower urinary tract dysfunction. *Curr. Opin. Urol.* 2011 Jul; 21 (4): 268–274.
4. Stohrer M., Blok B., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E., Del Popolo G., Kramer G., Pannek J., Radziszewski P., Wyndaele J.J. Guidelines on neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *European Association of Urology. 2010.*
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: Медицинское информагентство, 2000: 748.  
*Vein A.M. Autonomic dysfunction. M.: Medical information agency, 2000: 748 (in rus).*
6. Куприн В.Н., Белова А.Н. Нейроурология. Руководство для врачей. М.: Антидор, 2005: 464.  
*Kuprin V.N., Belova A.N. Neurourologiya. Guidance for doctors. M.: Antidoron, 2005: 464 (in rus).*
7. Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A. Binari Vegetative Management of the urinary tract function. *International Journal of biomedicine. 2013; 3 (3): 215–216.*
8. Казарян К.В., Нагапетян Х.О., Ванцян В.Ц. Влияние ритмогенеза пейсмекеров пиелoureтеральной зоны на характеристики околопузырного отдела мочеточника у крыс. *Биологический журнал Армении. 2008; 60 (4): 72–76.*  
*Kazarian K.V., Nahapetyan H.O., Vantsyan V.C. Influence rhythmogenesis pacemakers pyeloureteral zone on the characteristics paravesical ureter in rats. Biological Journal of Armenia. 2008; 60 (4): 72–76 (in rus).*
9. Ком А.Г. Хирургическая денервация и реинервация почечного трансплантата (экспериментально-клиническое обоснование нейросохраняющих и нейровосстановительных оперативных приемов пересадки почки: Автореф. дис. ... д. м. н. М.: 1997: 55.  
*Côte A.G. Surgical denervation and reinervatsiya kidney transplant (experimental-clinical rationale and neyrosokhranyayuschih neyrovosstanovitelnyh operational techniques of kidney transplantation: Author. dis. ... d. m. n. M.: 1997: 55 (in rus).*
10. Bell-Reuss E., Trevino D.L., Gottschalk C.W. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 110–1107.
11. Esler M., Krum H., Schlaich M. et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. *Circulation.* 2012; 126: 2976–2982.
12. Kon V. Neural control of renal circulation. *Miner Electrolyte Metab.* 1989; 15: 621–624.
13. Andersson K., Arner A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Rev.* July 1, 2004; 84 (3): 935–986.
14. Yoshida M., Masunaga K., Nagata T., Yono M., Homma Y. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 112 (2): 128–134.
15. Клэр Дж. Фаулер. Неврологические расстройства мочеиспускания и их лечение. <http://brain.oxfordjournals.org>.  
*Clare J. Fowler. Neurological disorders of urination and treatment http://brain.oxfordjournals.org.*
16. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕД пресс-информ, 2003: 159.  
*Pushkar D.Y. Overactive bladder in women. M.: MED press Inform, 2003: 159 (in rus).*
17. Шумаков В.И. Проблемы трансплантологии с позиции энергоинформационной биологии и медицины. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2004; 1: 10–15.*  
*Shumakov V.I. Problems from the standpoint of Transplantation energy-biology and medicine. J. of Transplantation and Artificial Organs. 2004; 1: 10–15 (in rus).*
18. Вишневецкий А.А., Лившиц А.В. Электростимуляция мочевого пузыря. М.: Медицина, 1973: 150.  
*Vishnevsky A.A., Livshits A.V. Electrical bladder. M.: Medicine, 1973: 150 (in rus).*

Статья поступила в редакцию 25.11.2013 г.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ ИГОРЯ МИХАЙЛОВИЧА ИЛЬИНСКОГО!

5 марта 2014 года исполнилось 70 лет руководителю отдела клинической патологии ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», доктору медицинских наук, профессору И.М. Ильинскому.

Игорь Михайлович Ильинский родился в 1944 году в г. Куйбышеве (Самара). В 1952 г. переехал в Ригу, где в 1961 г. окончил среднюю школу и в том же году поступил на лечебный факультет Рижского медицинского института. В 1963 г. перевелся на 3-й курс в Минский государственный медицинский институт, который и закончил в 1967 г. С 1967-го по 1969 г. работал в Гомельской области врачом-ортопедом. В декабре 1969 года был зачислен в аспирантуру Рижского медицинского института по специальности «патологическая анатомия». В декабре 1972 года защитил кандидатскую диссертацию на тему «Морфология сосудов, регулирующих микрогемодиализацию в парааортальной клетчатке, при патологии».

В дальнейшем занимался педагогической и научно-исследовательской работой на кафедре патологической анатомии Рижского медицинского института в должности врача-лаборанта. В августе 1973 г. был избран по конкурсу на должность младшего научного сотрудника отдела экспериментальной и клинической хирургии ЦНИЛ Рижского медицинского института. В октябре 1974 г. прошел по конкурсу на должность старшего научного сотрудника, а в октябре 1992 г. – ведущего научного сотрудника отдела пересадки почки ЦНИЛ Рижского медицинского института. Научно-исследовательскую работу в ЦНИЛ совмещал с преподаванием патологической анатомии на кафедре Рижского медицинского института. В 1990 году защитил докторскую диссертацию «Клинико-морфологический мониторинг аллотрансплантационных почек». В 1992 году В.И. Шумаков пригласил его на работу в должности заведующего патологоанатомическим отделением.

Во время работы в Риге в круг научных интересов И.М. Ильинского входило в основном изучение патологии при хронической почечной недостаточности в условиях лечения программным гемодиализом, а также патологии трансплантационной почки, в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» он занимается изучением патоморфологии трансплантационного сердца, морфологии сердца при дилатационной, ишемической и других видах кардиомиопатий, морфологических критериев декомпенсации миокарда, ультраструктуры сократительного аппарата и свойств миозина кардиомиоцитов в норме и при дилатационной кардиомиопатии, функционально-морфологических изменений миокарда при вспомогательном кровообращении, патологической анатомии опухолей сердца, возможности обратного ремоделирования миокарда под влиянием методов вспомогательного кровообращения, осложнений после протезирования клапанов сердца и аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Начиная с 2008 года И.М. Ильинский активно изучает патоморфологию нативной, донорской и трансплантационной печени у детей и взрослых пациентов.

И.М. Ильинский является ведущим специалистом-патологоанатомом в области клинической трансплантологии и искусственных органов. Им опубликовано более 340 научных работ, он соавтор 4 монографий, глав в 2 руководствах по трансплантологии и 2 коллективных монографий, имеет 4 авторских свидетельства на изобретения. Под его руководством защищены 4 докторские (в том числе одна зарубежная) и 12 кандидатских диссертаций.

И.М. Ильинский разработал ряд методических рекомендаций, способствующих внедрению новых методов диагностики и лечения в клинической трансплантологии.

Коллеги, ученики, коллектив ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» поздравляют Игоря Михайловича с юбилеем и желают ему здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ ДМИТРИЯ ВЛАДИСЛАВОВИЧА ПЕРЛИНА!

Дмитрий Владиславович Перлин родился 5 февраля 1964 года в г. Москве. После окончания средней школы в 1981 году поступил на лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, который окончил в 1987 году.

После прохождения интернатуры по хирургии Д.В. Перлин работал хирургом в отделении гемодиализа и трансплантации почки Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). В 1994 году после защиты кандидатской диссертации «Урологические осложнения при трансплантации почки» был переведен по конкурсу на должность старшего научного сотруд-

ника того же института. За годы работы в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Дмитрий Владиславович внес существенный вклад в развитие системы оказания специализированной помощи уронефрологического профиля в Московской области, г. Москве и других городах России и СНГ, принимал непосредственное участие в становлении и развитии трансплантации и органного донорства в лечебных учреждениях г. Москвы, Московской, Тверской, Ярославской областях, Республике Татарстан.

После защиты в 1998 году докторской диссертации Д.В. Перлин был приглашен академиком Н.А. Лопаткиным в Научно-исследовательский институт урологии Минздрава РФ, где на протяжении восьми лет возглавлял отделение оперативной нефрологии. Многие годы совместной работы, научных исследований и личной дружбы связывают Дмитрия Владиславовича с коллективом Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова.

При непосредственном участии Д.В. Перлина новые современные методы оперативных вмешательств внедрены во многих клиниках: Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова, Гематологическом научном центре, Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, Городской клинической больнице № 7 г. Москвы, Городской клинической больнице № 1 г. Москвы, Тверской областной клинической больнице, Больнице скорой медицинской помощи г. Набережные Челны, Кировской областной клинической больнице, Больнице скорой медицинской помощи г. Ярославля, Рязанской областной клинической больнице, Белгородском областном онкологическом центре, Кемеровской областной клинической больнице, Национальном медицинском центре Республики Саха, Саратовском государственном медицинском университете и др.

С 2007 года Д.В. Перлин работает главным врачом ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (ВОУНЦ). За это время количество оперативных вмешательств, выполняемых в клинике, возросло более чем в 5 раз. Целый ряд оперативных вмешательств в области эндоурологии, онкоурологии, онкологии и трансплантации Д.В. Перлин выполнил впервые в России. В 2008 году ВОУНЦ одним из первых среди регионарных клиник получил федеральную лицензию и софинансирование на оказание высокотехнологичной медицинской помощи сразу по трем специальностям: урология, онкология и трансплантация. Являясь по проекту МЗ РФ первой очередью федерального центра, ВОУНЦ уже в настоящее время оказывает помощь не только жителям Волгоградской области, но и пациентам из других регионов. Стратегия повышения доступности специализированной медицинской помощи больным уронефрологического профиля в регионах со средней плотностью населения, используемая в Волгоградской области, в 2009 году была доложена на заседании Совета Федерации Федерального Собрания РФ. Ряд предложений вошли в состав национальных рекомендаций.

В 2009 году на базе ГБУЗ «ВОУНЦ» организована кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии Волгоградского государственного медицинского университета, которую возглавил Дмитрий Владиславович. За почти пятилетний период на кафедре прошли обучение свыше 700 курсантов, ординаторов и студентов. Все сотрудники кафедры ежегодно выступают с докладами на общероссийских и международных конгрессах и симпозиумах. Под руководством Д.В. Перлина были успешно выполнены и защищены 5 кандидатских диссертаций.

Д.В. Перлин является автором четырех изобретений, свыше 100 научных трудов, в том числе монографий по онкоурологии, эндоурологии и трансплантации почки. Впервые в России Д.В. Перлин выполнил эндоскопическую резекцию почки с применением локальной ишемии, лапароскопическую донорскую нефрэктомия, ретроперитонеоскопическую донорскую нефрэктомия, аутотрансплантацию при ретроперитонеальном фиброзе, цистэктомия у пациента с пересаженной почкой, ряд эндоскопических и перкутанных рентген-интервенционных операций на почечном трансплантате. Большой вклад Дмитрий Владиславович внес в разработку и внедрение экстракорпоральных операций при раке почки, лапароскопических и ретроперитонеоскопических вмешательств при онкологических и других заболеваниях органов выделения.

На протяжении длительного времени Д.В. Перлин ведет большую общественную работу в составе профильных комиссий по урологии и трансплантологии Минздрава, редколлегии научного журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», является членом Правления Российского общества урологов, Российского общества трансплантологов, Российского общества онкоурологов, Европейской урологической ассоциации.

Коллектив ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», редколлегия журнала вместе с главным редактором академиком РАН С.В. Готье сердечно поздравляют Дмитрия Владиславовича с юбилеем и желают крепкого здоровья и успехов в его активной хирургической жизни.

# ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

## ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений, успешно развивает хирургическую науку, разрабатывает современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, готовит врачебные и научные кадры.

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 1 до 2 месяцев) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
8. Сердечно-сосудистая хирургия.
9. Основы трансплантологии и искусственных органов.
10. Нефрологические аспекты трансплантации почки.

11. Трансплантация печени у детей.
12. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
13. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
14. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
15. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 144 часа.

После окончания циклов выдается свидетельское о повышении квалификации.

В заявке указываются:

- Ф. И. О. врача,
- место работы,
- должность,
- адрес учреждения,
- продолжительность и сроки обучения,
- гарантия оплаты обучения,
- требуется ли гостиница.

Курсантов обеспечивают гостиницей, оплата за счет проживающих.

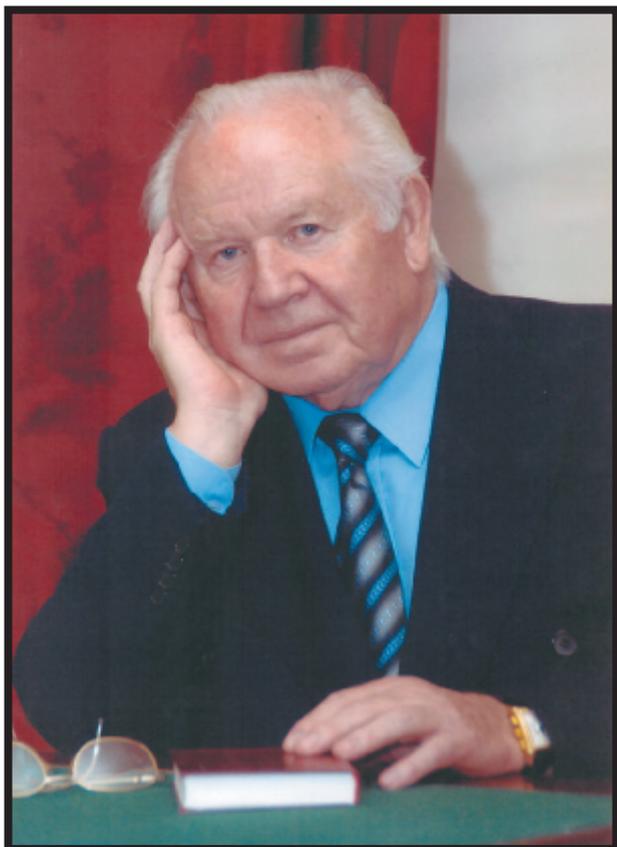
Питание в столовой института.

Заявки на обучение принимаются по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, отдел подготовки научных и медицинских кадров, руководитель отдела Великий Дмитрий Алексеевич:

e-mail: dim\_vel@mail.ru;

тел. +7 910 435 27 01

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.



## ПАМЯТИ ВИКТОРА СЕРГЕЕВИЧА САВЕЛЬЕВА (24.02.1928–25.12.2013)

25 декабря 2013 года после продолжительной болезни скончался выдающийся хирург-ученый, Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии СССР, Российской Федерации, премии Правительства РФ, академик РАН и РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор ВИКТОР СЕРГЕЕВИЧ САВЕЛЬЕВ.

В.С. Савельев родился 24 февраля 1928 года. В 1945 году он поступил во 2-й Московский медицинский институт, после окончания которого начал работать в этом институте. В 1967 году избирается заведующим кафедрой факультетской хирургии, которой посвятил всю свою жизнь.

Творческая деятельность В.С. Савельева была насыщена неутомимой энергией исследователя, внедрением новых технологий в клиническую практику и постоянным поиском нового. В.С. Савельев является крупным организатором отечественного здравоохранения, в течение 38 лет занимал пост главного хирурга Минздрава России, он много сделал для повышения качества и эффективности хирургической службы в Российской Федерации. С именем В.С. Савельева связаны достижения не только в хирургии, но и в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.

Талантливый ученый, блестящий хирург, выдающийся педагог, Виктор Сергеевич получил широкое общественное признание не только в России, но и за рубежом. Под руководством В.С. Савельева подготовлено более 70 докторов медицинских наук и более 300 кандидатов медицинских наук. Созданная им хирургическая школа занимает передовые позиции в российской и мировой медицине. Он являлся председателем Научного общества хирургов России, президентом Российской ассоциации флебологов, почетным членом ряда иностранных научных и хирургических обществ.

В.С. Савельев – лауреат Демидовской премии, награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени, медалями.

Виктор Сергеевич Савельев для многих был и остается Учителем. Память о нем навсегда останется в наших сердцах...

## ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (1 экземпляр, через 1,5 pt интервала, Times New Roman, 12 pt), а также в виде идентичного файла Microsoft Word на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл).

### Схема построения статьи

#### 1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

##### • Название статьи

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

##### • Авторы статьи

Инициалы имени и отчества указываются после фамилии. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

##### • Название учреждения

– Название подразделения (отдел, отделение, кафедра и др.), полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

– Если в работе над статьей принимали участие авторы из разных учреждений или разных подразделений одного учреждения, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения или подразделения.

##### • Сведения об авторах

Для каждого автора полностью указать фамилию, имя, отчество, ученую степень, звание и должность в соответствующем подразделении / учреждении.

В английском варианте указываются ученое звание и должность авторов. Ученая степень не указывается.

В информации об авторах на английском языке следует применять следующие термины:

Директор – Director

Заместитель директора – Deputy director

Заведующий, руководитель – Head

Главный научный сотрудник – Principal Research Fellow

Ведущий научный сотрудник – Leading Research Fellow

Старший научный сотрудник – Senior Research Fellow

Научный сотрудник – Research Fellow

Младший научный сотрудник – Junior Research Fellow

Профессор – Professor

Доцент – Assistant Professor

Кафедра, отдел – Department

Отделение – Division

##### • Для корреспонденции

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

### *Пример титульной страницы*

#### **Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт**

Корнилов М.Н.<sup>1</sup>, Гвоздик В.В.<sup>2</sup>, Лотов А.Н.<sup>3</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Отделение трансплантации печени и почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Эндоскопическое отделение ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

#### **Сведения об авторах**

Корнилов Максим Николаевич – к. м. н., врач-хирург

Гвоздик Владимир Витальевич – к. м. н., заведующий отделением

Лотов Алексей Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник

Мойсюк Ян Геннадьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением, профессор кафедры

## Для корреспонденции

Корнилов Максим Николаевич

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (495) 190-35-62

E-mail: livertranspl@mail.ru

### Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary stricture management after liver transplantation: first experience

Kornilov M.N.<sup>1</sup>, Gvozdik V.V.<sup>2</sup>, Lotov A.N.<sup>3</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Liver and Kidney Transplantation Division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Endoscopy Division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Liver and Pancreas Surgery Division, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

#### Information about authors

Kornilov Maksim Nikolaevich – Surgeon,  
Gvozdik Vladimir Vitalyevich – Head of the Division,  
Lotov Aleksey Nikolaevich – Leading Research Fellow  
Moysyuk Yan Gennadievich – Professor, Head of the Division, Professor of the Department

#### For correspondence

Kornilov Maksim Nikolaevich

Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation,  
mail: livertranspl@mail.ru

## 2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается использование электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат *оригинальной статьи* должен содержать следующие разделы: **Цель (Aim)**, **Материалы и методы (Materials and methods)**, **Результаты**

(Results), **Заключение (Conclusion)**. В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%,  $p =$  , специфичность соответственно ...% и ...%,  $p =$  ».

## 3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*key words*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

## 4. Текст статьи

**Оригинальная статья** должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

**Обзорная статья** должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

**Клиническое наблюдение** должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

*Библиографические ссылки* в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и *в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки*.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах СИ.

## 5. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, приводятся только на английском языке, при этом в конце ссылки указывается [in Rus].

Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

Ниже демонстрируются примеры ссылок на русскоязычные монографии и авторефераты диссертаций.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта), его необходимо указать после описания статьи.

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

#### Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh BB et al. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2012; 12(4): 11–16. [In Rus]

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologia i nefrologia*. 1994; 3:42–45. [In Rus]

3. *Статья из англоязычного журнала*

Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.

4. *Статья из журнала, имеющего DOI*

Kaplan B, Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. *American Journal of Transplanta-*

*tion*. 2002; 2 (10): 970–974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. *Англоязычная монография*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. *Русскоязычная монография*

Gautier SV, Konstantinov BA, Tsurulnikova OM. *Transplantatsia pecheni*. Moscow: MIA, 2008; 246. [In Rus].

7. *Диссертация (автореферат диссертации)*

Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. Moscow, 2009; 84.

8. *Ресурс в сети Internet*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

#### Требования к таблицам и иллюстрациям

**Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

**Иллюстрации и рисунки** должны быть представлены в электронном виде (формат JPEG или TIF с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением \*.doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

#### Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,

«Вестник трансплантологии и искусственных органов»

E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

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.

Подписано к печати 26.03.14.

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: [triadatver@yandex.ru](mailto:triadatver@yandex.ru)

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

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ 2168.

# НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

## ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрика (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации<sup>1</sup>

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата подтвержденных при биопсии на фоне снижения дозы ИКН более чем на 60%, на протяжении 12 и 24 месяцев наблюдения<sup>1</sup>
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и сохраняющееся на протяжении 12 и 24 мес. терапии<sup>1</sup>
- Дополнительно преимущества: антипролиферативный и противовирусный эффект<sup>1,2</sup>

## СЕРТИКАН®/CERTICAN®

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

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

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

**Способ применения и дозы.** Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатами почек и сердца составляет 0,75 мг 2 раза в сутки; следует начать применение препарата как можно скорее после трансплантации. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатом печени составляет 1,0 мг 2 раза в сутки, терапию начинают примерно через 4 недели после трансплантации. У пациентов с печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать базальную концентрацию эверолимуса в цельной крови. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (Чайлд-Пью класс А) дозу препарата Сертикан® следует уменьшить приблизительно до 2/3 по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (Чайлд-Пью класс В) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно в 2 раза по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (Чайлд-Пью класс С) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно до 1/3 по сравнению с обычной дозой. Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата. Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

**Меры предосторожности.** У пациентов, прекративших применение циклоспорина через 4,5 месяца после трансплантации почки, отмечалось улучшение почечной функции, а также повышение риска острого отторжения трансплантата в сравнении с пациентами, продолжавшими применение циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимогобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан®, циклоспорин и глюкокортикостероиды. Повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью контроля уровня липидов в крови. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. В подавляющем большинстве таких случаев пациенты одновременно получают ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии. У реципиентов возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии препаратом Сертикан® у реципиентов почки, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Применение препарата Сертикан® у пациентов после трансплантации печени в комбинации со сниженной дозой такролимуса не приводит к ухудшению функции почек по сравнению со стандартной дозой такролимуса. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Лимфоцеле - самое частое нежелательное явление, отмечающееся у реципиентов почки. У пациентов после трансплантации сердца возможно развитие перикардального и плеврального выпота. У пациентов после трансплантации печени повышена частота развития послеоперационных грибов. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитико-уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. На фоне применения препарата Сертикан® отмечались случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ), иногда с летальным исходом. В большинстве случаев ИБЛ разрешалась после прекращения терапии препаратом Сертикан® и/или при применении глюкокортикостероидов. На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратной азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Сертикан® и в течение 8 недель после окончания терапии. Беременность: Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью. Вспомогательные вещества: Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

**Взаимодействие.** Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, и обладающими узким терапевтическим индексом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутиним или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата. Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с индукторами изофермента CYP3A4 (например, со Зверовом продвигленным), противосудорожными средствами (например, карбамазепином), фенобарбиталом, фенитоином, противовирусными средствами, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции (например, эфавиренц, невирапин), эритромицином, верапамилом, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, противогрибковые средства - флуконазол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов - нифедипин, дилтиазем, ингибиторы протеаз - нелфинавир, индинавир, ампренавир), октреотидом и мидозоламом. Следует избегать использования живых вакцин, употребления грейпфрутового сока и грейпфрута.

**Побочное действие.** Очень часто (>10%) отмечаются: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, анемия/эритропения, лейкопения, тромбоцитопения, гиперлипидемия (холестерин и триглицериды), впервые выявленный СД, гипокальциемия, бессонница, тревожность, головная боль, венозная тромбоземболия, повышение АД, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, перикардальный и плевральный выпот, периферические отеки, замедление репаративных процессов, повышение температуры тела. Часто (1–10%): злокачественные и неопределенные новообразования, новообразования кожи, раневые инфекции, сепсис, панцистопения, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тахикардия, носовое кровотечение, лимфоцеле, тромбоз трансплантата почки, стоматит/язвление во рту, боль в ротоглотке, миалгия, ангионевротический отек, акне, артралгия, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция, некроз почечных канальцев, послеоперационная грибка, нарушения показателей функции печени. Нечасто (0,1–1%) наблюдались: лимфома, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит (неинфекционный), желтуха. Редко (0,01–0,1%): альвеолярный протеиноз, эритродермия, лейкоцитокластический васкулит.

**Форма выпуска.** Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг: 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг: 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

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

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария

Сертикан таблетки: №ЛС-002282 от 29-07-2011 Сертикан диспергируемые таблетки: № ЛС-002281 от 07-02-2012

**Литература.** 1. Cibrik D et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation Transplantation. 2013, 95(7), 933-942. 2. Kauffman MN, Cerikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 2005; 8: 883-889.

Реклама

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

ООО «Новartis Фарма»: 125315, Ленинградский пр-т, д. 72, стр. 3; тел. (495) 967 1270; факс (495) 967 1268; www.novartis.ru

 **СЕРТИКАН®**  
эверолимус

Защити будущее сегодня

194682/CER/А4/0114/13600

# ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

## РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ<sup>1</sup>



**Сокращает риск<sup>2</sup> смертности от ЦМВ на 74%**  
**общей смертности на 37%**

Регистрационный номер: П N015446/01 Торговое название препарата: Вальцит® Международное непатентованное название: Валганцикловир Показания: лечение ЦМВ ретинита у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. Противопоказания: повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. С осторожностью: пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены). Стандартный режим дозирования: больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. Нежелательные явления: наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит® 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

**Вальцит®**  
валганцикловир

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

