

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ



Russian Journal  
of Transplantology  
and Artificial Organs

ТОМ XVII

№4–2015

ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1

# ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2015. Том XVII. № 4

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

**Главный редактор – С.В. Готье**, академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко**, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**Ответственный секретарь – Б.Л. Миронков**, д. м. н., профессор, заведующий отделением рентгено-хирургических методов лечения, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. E-mail: mironkov@rambler.ru

**Ответственный секретарь – Я.А. Поз**, к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинической трансплантологии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. E-mail: dr.poz@list.ru

**Заведующая редакцией – Е.В. Яновская**, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. E-mail: yanov05@list.ru

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Д.А. Гранов** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Ф. Дельмонико** (Бостон, США) – профессор хирургии Гарвардского университета, директор программы трансплантации почки Массачусетского госпиталя

**В.М. Захаревич** (Москва, Россия) – д. м. н., главный научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**И.М. Ильинский** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением, заведующий отделом клинической патологии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**Г.П. Иткин** (Москва, Россия) – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией биотехнических систем, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**П. Каличинский** (Варшава, Польша) – профессор, заведующий кафедрой хирургии и трансплантации органов, Детский мемориальный центр здоровья

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

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC  
ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS  
"RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY"

2015. Vol. XVII. № 4

Scientific and Practical Journal was founded in 1999  
Reg. № 018616

**Editor-in-Chief – S.V. Gautier**, MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, director of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Moscow, Russia)

**Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko**, MD, PhD, professor, deputy director in scientific research, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Moscow, Russia)

**Executive Editor – B.L. Mironkov**, MD, PhD, professor, head of x-ray surgery treatment unit, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Moscow, Russia). E-mail: mironkov@rambler.ru

**Executive Editor – I.L. Poz**, MD, PhD, leading research fellow of Clinical Transplantology department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. E-mail: dr.poz@list.ru

**Managing Editor – E.V. Yanovskaya**, head of editorial office of "Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs" (Moscow, Russia). E-mail: yanov05@list.ru

## EDITORIAL BOARD

**D.A. Granov** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of Interventional Radiology and Operative Surgery department, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

**F. Delmonico** (Boston, USA) – MD, FACS, Professor of Surgery at Harvard University, Director of Renal Transplantation, Massachusetts General Hospital

**V.M. Zakharevich** (Moscow, Russia) – MD, PhD, principal research fellow of Cardiovascular Surgery, Heart and Lung Transplantation department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**I.M. Ilyinsky** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Pathology department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**G.P. Itkin** (Moscow, Russia) – PhD, professor, head of Biotechnical Systems laboratory, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**P.J. Kaliciński** (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor, Surgery and Organs Transplantation department, Children's Health Memorial Institute

**А.В. Колсанов** (Самара, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, директор Института инновационного развития Самарского государственного медицинского университета Минздрава России

**Я. Лерут** (Брюссель, Бельгия) – профессор, директор Центра трансплантации, директор отдела абдоминальной и трансплантационной хирургии Университетского госпиталя Сент Люк

**Ж. Массард** (Страсбург, Франция) – профессор кафедры торакальной хирургии, Страсбургский университет, руководитель отделения торакальной хирургии, госпиталь Страсбургского университета

**М.Г. Минина** (Москва, Россия) – к. м. н., руководитель Московского координационного центра органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы

**Я.Г. Мойсюк** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической трансплантологии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**Н.А. Онищенко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**Ю.П. Островский** (Минск, Беларусь) – д. м. н., профессор, академик НАНБ, заведующий лабораторией хирургии сердца РНПП «Кардиология», заведующий кафедрой кардиохирургии с курсом трансплантологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

**Ки Донг Пак** (Сеул, Южная Корея) – профессор, кафедра прикладной химии и биотехнологии, Университет Ажу

**Д.В. Перлин** (Волгоград, Россия) – д. м. н., профессор, главный врач Волгоградского областного нефрологического центра, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

**В.Н. Попцов** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**О.Н. Резник** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГБУ «СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Р.Ш. Саятгареев** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий отделом кардиохирургии трансплантации сердца и легких, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**В.И. Севастьянов** (Москва, Россия) – д. б. н., профессор, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**М.Л. Семеновский** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий кардиохирургическим отделением ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**О.М. Цирульников** (Москва, Россия) – д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической трансплантологии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**А.В. Чжао** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

**A.V. Kolsanov** (Samara, Russia) – MD, PhD, professor, chair of Operative Surgery and Clinical Anatomy department, director of Innovative Development Institute, Samara State Medical University

**J. Lerut** (Brussels, Belgium) – MD, PhD, FACS, Director Starzl Abdominal Transplant Unit, Director UCL transplant center, Associated Head Department of Abdominal and Transplantation Surgery, University Hospitals Saint Luc – UCL

**G. Massard** (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor, Thoracic Surgery Department, CHU Strasbourg

**M.G. Minina** (Moscow, Russia) – MD, PhD, head of Moscow Coordinating Center of Organ Donation, Moscow department of Healthcare

**Y.G. Moysyuk** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Clinical Transplantology department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**N.A. Onischenko** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Stem Cells Biotechnology laboratory, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**Yu.P. Ostrovsky** (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor, member of National Academy of Sciences of Belarus, head of Cardiac Surgery Laboratory of Scientific and Practical Center of Cardiology, chair of Cardiovascular Surgery department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education

**Ki Dong Park** (Seoul, South Korea) – MD, PhD, professor, Applied Chemistry and Biotechnology department, Ajou University

**D.V. Perlin** (Volgograd, Russia) – MD, PhD, professor, head of Volgograd Regional Nephrology Center, chair of Urology, Nephrology and Transplantology department, the Volgograd State Medical University

**V.N. Poptsov** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, deputy director for High Technology Programs Implementation, head of Anaesthesiology and Intensive Care department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**O.N. Reznik** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, head of Transplantology and Organ Donation department, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medicine

**R.Sh. Saitgareev** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Cardiovascular Surgery, Heart and Lung Transplantation department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**V.I. Sevastianov** (Moscow, Russia) – PhD, professor, head of Biomedical Technologies and Tissue Engineering department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**M.L. Semenovskiy** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Cardiovascular Surgery unit, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**O.M. Tsiroulnikova** (Moscow, Russia) – MD, PhD, principal research fellow of Clinical Transplantology department, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**A.V. Chzhao** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, deputy director of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery

**А.О. Шевченко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий кардиологическим отделением, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**Д.В. Шумаков** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кардиохирургическим отделением, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**С.Ф. Багненко** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, ректор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова

**А.А. Баранов** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАН

**Л.С. Барбараш** (Кемерово, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения РАН, главный врач МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

**А.В. Ватазин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, руководитель отдела оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Р.Х. Галеев** (Казань, Россия) – д. м. н., профессор, заведующий отделением пересадки почки, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

**Э.И. Гальперин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии печени, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

**А.М. Гранов** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Г. Данович** (Лос-Анджелес, США) – профессор, медицинский директор Программы трансплантации почки и поджелудочной железы, Университет Калифорнии, секретарь Совета Всемирного трансплантологического общества

**А.М. Караськов** (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор, директор Новосибирского ФГБУ «НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

**В.А. Порханов** (Краснодар, Россия) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

**Л.М. Рошаль** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, директор НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы

**О.О. Руммо** (Минск, Беларусь) – д. м. н., главный хирург, руководитель Республиканского научно-практического центра трансплантации органов и тканей, заместитель главного врача по хирургии городской клинической больницы № 9

**Г.Т. Сухих** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Н.А. Томилина** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой нефрологии ФДПО Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, заведующая отделением нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

**A.O. Shevchenko** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Cardiology unit, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**D.V. Shumakov** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of Cardiovascular Surgery unit, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

#### EDITORIAL COUNCIL

**S.F. Bagnenko** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, president of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

**A.A. Baranov** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, director of Scientific Centre of Children Health under the Russian Academy of Sciences

**L.S. Barbarash** (Kemerovo, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, chief physician of Kemerovo Cardiology Dispensary

**A.V. Vatazin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, head of Operative Nephrology and Surgical Hemocorrection department, Moscow M.F. Vladimirovsky Regional Research Clinical Institute

**R.H. Galeev** (Kazan, Russia) – MD, PhD, professor, head of Kidney Transplantation department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, chair of Urology and Nephrology department, Kazan State Medical Academy

**E. I. Galperin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, principal research fellow, Liver Surgery department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**A.M. Granov** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, director of Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology

**G. Danovich** (Los Angeles, USA) – MD, PhD, professor, director of Kidney and Pancreas Transplant Program, Renal Transplant Service, medical director of Kidney and Kidney-Pancreas Transplantation department, University of California

**A.M. Karaskov** (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor, Novosibirsk E.N. Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology

**V.A. Porkhanov** (Krasnodar, Russia) – MD, PhD, professor, head doctor of Research Institute – S.V. Ochapovsky Krasnodar Regional Clinical Hospital N 1

**L.M. Roshal** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, director of Moscow Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology

**O.O. Rummo** (Minsk, Belarus) – MD, PhD, head of Republican Research and Practice Centre "Tissue and Organ Transplantation", Minsk State Clinical Hospital N 9

**G.T. Sukhikh** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, director of Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**N.A. Tomilina** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, chair of Nephrology department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, head of Transplant Nephrology unit of V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

**М.Ш. Хубутия** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

**В.П. Чехонин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, руководитель отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России

**А.Г. Чучалин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России

**Е.В. Шляхто** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, президент Российского кардиологического общества.

**Т.И. Шраер** (Кемерово, Россия) – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

**П.К. Яблонский** (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

Журнал включен ВАК РФ в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных работ

**Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» размещен на платформе Web of Science – Russian Science Citation Index**

**M.Sh. Khubutiya** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Director of Moscow N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

**V.P. Chehonin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, head of Fundamental and Applied Neurobiology department, V.P. Serbsky National Research Centre for Social and Forensic Psychiatry

**A.G. Tchuchalin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, director of Research Institute of Pulmonology, Federal Medical-Biological Agency of Russia

**E.V. Shliakhoto** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, Director of V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, President of Russian Society of Cardiology

**T.I. Shraer** (Kemerovo, Russia) – MD, PhD, professor, Honored Scientist of Russia

**P.K. Yablonsky** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, director of Saint Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology

The Journal is included in the list of leading peer-reviewed scientific publications editions, produced in the Russian Federation and is recommended for publication of primary results of dissertation research (PhD. and Sc.D.)

**Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs has been placed on platform Web of Science at Russian Science Citation Index**

ISSN 1995-1191

**Адрес для корреспонденции:**

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1  
Тел./факс +7 (499) 193 87 62  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)  
Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>  
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

**Address for correspondence:**

1, Shchukinskaya st., Moscow 123182, Russia  
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)  
Journal's web site: <http://journal.transpl.ru>  
Scientific eLibrary: <http://elibrary.ru>

Подписной индекс в каталоге «Газеты и журналы» – 80248

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Методологические подходы к организации системы учета в области донорства органов и трансплантации

*С.В. Готье, С.М. Хомяков*

Связь эффекта Quilty с острым отторжением трансплантированного сердца

*И.М. Ильинский, Л.С. Алексеева, В.А. Зайденев, Н.П. Можейко, А.О. Шевченко, Р.Ш. Саитгареев, В.Н. Попцов*

Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата

*Т.В. Ставенчук, Е.Д. Космачева, А.А. Славинский, Л.М. Чуприненко, И.А. Шелестова, К.О. Барбухатти, В.А. Порханов*

Снижение тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата при помощи сочетанной плазмофильтрации и адсорбции

*А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев, Н.Л. Шахов, Р.О. Кантария, А.П. Фаенко, М. Крстич, Л.В. Бельских*

Протективные свойства севофлюрана при ишемически-реперфузионном повреждении трансплантированной трупной почки

*М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, И.И. Уткина, А.В. Пинчук, Н.К. Кузнецова*

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на формирование противоишемической резистентности почек

*С.С. Мецгерин, Н.А. Онищенко, О.В. Баранова, В.И. Севастьянов, П.В. Аврамов, Д.Н. Круглов*

Анализ результатов хирургического лечения инфекционного эндокардита трикуспидального клапана при клапаносохраняющих и клапанозамещающих вмешательствах

*С.А. Ковалев, Д.В. Грязнов, А.И. Жданов, А.Л. Лавренов, А.В. Булынин, В.В. Виноградская, Е.Ю. Лункашу*

### ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Возможности достижения целевого конвекционного объема при on-line гемодиализации

*А.Б. Сабодаш, Г.А. Земченков, Н.С. Казанцева, К.А. Салихова, О.В. Макарова, Я.Ю. Пролетов, А.Ю. Земченков*

# CONTENTS

## 7 EDITORIAL

### ORGAN TRANSPLANTATION

8 Methodological approaches to the organization of system of the registration in the field of organ donation and transplantation  
*S.V. Gautier, S.M. Khomyakov*

17 The relationship of Quilty Effect to acute rejection of the transplanted heart  
*I.M. Iljinsky, L.S. Alexeeva, V.A. Zajdenov, N.P. Mozhejko, A.O. Shevchenko, R.Sh. Saitgareev, V.N. Poptsov*

24 The role of speckle-tracking echocardiography technique at the stage of subclinical heart transplant rejection  
*T.V. Stavenchuk, E.D. Kosmachova, A.A. Slavinsky, L.M. Chuprinenko, I.A. Shelestova, K.O. Barbhatty, V.A. Porkhanov*

33 Reducing the severity of renal graft ischemic and reperfusion injury with coupled plasma filtration and adsorption  
*A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, N.L. Shakhov, R.O. Kantaria, A.P. Faenko, M. Krstich, L.V. Belskich*

40 The protective properties of sevoflurane at ischemia-reperfusion injury of transplanted cadaveric kidney  
*M.Sh. Khubutia, S.V. Zhuravel, I.I. Utkina, A.V. Pinchuk, N.K. Kuznetsova*

### EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES

46 Influence of bone marrow allogeneic multipotent mesenchymal stromal cells on the formation of anti-ischemic kidney protection  
*S.S. Mescherin, N.A. Onischenko, O.V. Baranova, V.I. Sevastianov, P.V. Avramov, D.N. Kruglov*

54 The results of surgical treatment of tricuspid valve infective endocarditis using valve repair and valve replacement operations  
*S.A. Kovalev, D.V. Griaznov, A.I. Zhdanov, A.L. Lavrenov, A.V. Bulynin, V.V. Vinogradskaya, E.Y. Lunkashu*

### ARTIFICIAL ORGANS

63 The achievability of target convection volumes in on-line hemodiafiltration  
*A.B. Sabodash, G.A. Zemchenkov, N.S. Kazantseva, K.A. Salikhova, O.V. Makarova, Y.Y. Proletov, A.Y. Zemchenkov*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Хирургическая техника, краткосрочные и отдаленные результаты трансплантации подковообразной почки

*Ш.Р. Галеев*

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста

*С.В. Готье, Т.А. Джанбеков, Д.Г. Ахаладзе*

ST2 при отторжении трансплантированного сердца

*О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, Д.А. Великий, А.О. Шевченко*

Токсоплазмоз как протозойная оппортунистическая инвазия и его значение в трансплантологии

*Д.Б. Гончаров, Н.И. Габриэлян, Е.В. Аббазова, Е.С. Иевлева, Т.В. Крупенио*

Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов

*А.С. Беркос, Г.В. Николаев*

Орбитальная жировая клетчатка – новый ресурс для трансплантологии

*С.А. Борзенко, М.Б. Гущина, Д.С. Афанасьева, Г.А. Шилкин*

## ИНФОРМАЦИЯ

VIII Всероссийский съезд трансплантологов

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

Требования к публикациям

Перечень материалов, опубликованных в 2015 году в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов»

## CASE REPORTS

72 Surgical technique, short- and long-term results of the horseshoe kidney transplantation

*Sh.R. Galeev*

## LITERATURE REVIEWS

77 «Large-for-size» liver left lateral section grafts in infants

*S.V. Gautier, T.A. Dzhanbekov, D.G. Akhaladze*

90 ST2 in rejection of the transplanted heart

*O.P. Shevchenko, A.A. Ulybysheva, D.A. Velikiy, A.O. Shevchenko*

95 Toxoplasmosis as an opportunistic protozoan infestation and its significance in transplantation

*D.B. Goncharov, N.I. Gabrielyan, E.V. Abbazova, E.S. Ievleva, T.V. Krupenio*

104 Pathways of recognition of foreign antigens in the adaptive immune response to allogeneic organ transplantation

*A.S. Berkos, G.V. Nikolaev*

118 Orbital adipose tissue is a new resource for transplantology

*S.A. Borzenok, M.B. Gushchina, D.S. Afanasyeva, G.A. Shilkin*

## INFORMATION

124 VIII All-Russian Congress of Transplantologists

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

127 Instructions to authors

132 List of articles, published in 2015 in «Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs»



## ***Глубокоуважаемые коллеги!***

*Четвертый номер нашего журнала является завершающим в уходящем году. 2015 год был насыщен яркими научными и общественно значимыми событиями в области трансплантологии и искусственных органов. Достаточно вспомнить, что он начался с вручения Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, присужденной коллективу авторов за разработку и внедрение инноваций в области трансплантации сердца. Коллектив объединил специалистов четырех учреждений, добившихся существенных успехов и лидирующих на этом трудном поприще, – ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России, Московского координационного центра органного*

*донорства Департамента здравоохранения г. Москвы, Новосибирского НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края.*

*В 2015 году с большим успехом прошел II Национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов», посвященный памятным датам в истории отечественной трансплантологии – 50-летию первой трансплантации почки и 25-летию первой трансплантации печени в нашей стране.*

*2016 год также отмечен замечательным событием – 100-летним юбилеем Владимира Петровича Демихова – всемирно известного ученого, своими смелыми экспериментами предвосхитившего появление современной клинической трансплантологии и придавшего мощный импульс ее развитию. В.П. Демихов сумел совершить прорыв в различных областях трансплантологии, выполнив первые в мире эксперименты по трансплантации жизненно важных органов – сердца, легкого, печени; проведению маммарно-коронарного шунтирования; использованию «искусственного сердца» и многое другое.*

*Памяти этого уникального ученого мы решили посвятить весь 2016 год. Под эгидой Российского трансплантологического общества пройдут научные, общественные мероприятия Года В.П. Демихова, в которых будут участвовать организаторы здравоохранения, научные и медицинские учреждения России, общественные организации, отечественные и зарубежные врачи и ученые различных специальностей.*

*Очередной, VIII Всероссийский съезд трансплантологов, который состоится в июне 2016 года, также будет посвящен памяти Владимира Петровича Демихова.*

*С уважением  
главный редактор журнала,  
главный специалист трансплантолог Минздрава России,  
директор ФГБУ «Федеральный научный центр  
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. Gotsye'.

*С.В. Готьё*

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-8-16

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ УЧЕТА В ОБЛАСТИ ДОНОРСТВА ОРГАНОВ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ

*С.В. Готье<sup>1-3</sup>, С.М. Хомяков<sup>1, 3</sup>*

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

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Регистр по донорству и трансплантации органов, ОООН «Российское трансплантологическое общество», Москва, Российская Федерация

**Цель.** Обосновать подходы к организации системы учета в области донорства органов и трансплантации. **Материалы и методы.** Выполнен анализ существующего опыта организации и проведения учета в области донорства органов и трансплантации в РФ. **Результаты.** Предложен перечень событий, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету, и перечень источников, в которых содержатся эти сведения. Разработаны статистические формы для системы учета по всем основным этапам медицинской помощи по профилю «трансплантация». Определены порядок и сроки представления медицинской организацией сведений для системы учета, а также круг управленческих задач, для решения которых может применяться система учета, и круг пользователей системы учета. **Заключение.** Предложены подходы к организации системы учета, которые позволяют решать широкий круг управленческих задач на основе ретроспективной отчетности медицинских организаций. Подготовленный материал может быть использован для подготовки нормативно-правовых актов, регламентирующих учет в области трансплантации и донорства органов, для подготовки технического задания на создание самой информационной системы.

*Ключевые слова:* регистр, учет, базы данных по трансплантации, донорство органов, трансплантация органов, закон о донорстве органов, трансплантологическая помощь.

## METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE ORGANIZATION OF SYSTEM OF THE REGISTRATION IN THE FIELD OF ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION

*S.V. Gautier<sup>1-3</sup>, S.M. Khomyakov<sup>1, 3</sup>*

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Chairman of All-Russian public organization «Russian Transplant Society», Moscow, Russian Federation

**Aim.** To prove approaches to the organization of the system of registration in the field of organ donation and transplantation. **Materials and methods.** The analysis of the existing experience of the organization and carrying out the registration in the field of organ donation and transplantation in the Russian Federation is conducted. **Results.** The list of events in connection with which there are data which are subject to the registration is offered. The list of sources containing the data which are subject to the registration is offered. Statistical forms are developed for the system of registration on all main stages of medical care on transplantation. The order and

**Для корреспонденции:** Хомяков Сергей Михайлович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 150-89-55. E-mail: khomyakov-s@rambler.ru.

**For correspondence:** Хомяков Сергей Михайлович. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (903) 150-89-55. E-mail: khomyakov-s@rambler.ru

the terms of data submission by the medical organization for the system of registration are offered. The list of administrative tasks to the completion of which the system of registration can be applied, and the list of users of the system of registration are defined. **Conclusion.** Approaches to the organization of the system of registration which allow solving a wide range of administrative tasks on the basis of retrospective reporting of the medical organizations are offered. The prepared material can be used for elaboration of the normative legal acts regulating the registration in the field of transplantation and organ donation, for preparation of the technical requirement for development of the information system itself.

*Key words: register, account, databases on transplantation, organ donation, organ transplantation, law on organ donation, medical care on transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие, прогресс и эффективность трансплантологической помощи, а также логика и объективность распределения донорских органов базируется на ретроспективном анализе опыта и результатов работы в различных областях трансплантологической практики и органного донорства.

Этот анализ возможен при условии создания баз данных, отражающих различные события при осуществлении последовательности действий врачей, начиная с идентификации потенциального донора и заканчивая ближайшими и отдаленными результатами пересадки того или иного органа реципиенту.

Практика организации трансплантологических и донорских регистров и систем учета в странах Европы, США и др. указывает на необходимость фиксации как можно большего числа данных, анализ которых обеспечит достоверность взаимосвязанных факторов и правильность выводов, в конечном счете, влияющих на результативность трансплантаций органов.

Согласно статье 47 Федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (часть 14) в редакции от 13 июля 2015 г. № 271-ФЗ, в Российской Федерации должен осуществляться учет донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов). Порядок учета должен быть установлен Минздравом России. До настоящего времени единая система учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) на федеральном уровне еще не организована, также не определен порядок ее организации и ведения.

В связи с этим представляется актуальным предложить и обосновать возможные подходы к организации системы учета в области трансплантации и донорства органов на основе собственного опыта ведения Российского трансплантационного регистра Российского трансплантологического общества [1–6].

## СУЩЕСТВУЮЩИЙ УЧЕТ И НОРМАТИВНАЯ БАЗА

Работа по проектированию и организации системы учета в области трансплантации и донорства ор-

ганов не будет строиться с чистого листа. Элементы государственного и профессионального учета данных в области трансплантации и донорства органов в России существуют и успешно применяются. Этот учет проводится в рамках системы мониторинга реализации государственного задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета (информационно-аналитическая система Минздрава России). Учет проводится в рамках Российского трансплантационного регистра Российского трансплантологического общества.

Мониторинг донорской и трансплантационной активности, состояния и перспектив развития трансплантологической помощи в субъектах РФ проводится Профильной комиссией Минздрава России по трансплантологии.

Ряд наработок по учету данных в области трансплантации и донорства органов содержится в федеральных и региональных нормативных актах в области трансплантации и донорства органов, в частности:

- приказом Минздрава России от 10 августа 1993 г. № 189 «О дальнейшем развитии и совершенствовании трансплантологической помощи населению Российской Федерации» были утверждены форма отчета о работе центра трансплантации; форма отчета об учете и распределении органов трансплантатов;
- приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 31 августа 2012 г. № 946 «О дальнейшем совершенствовании организации трансплантологической помощи в городе Москве» утверждены требования к содержанию листа ожидания трансплантации трупного органа;
- приказом Минздрава России от 30 октября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по хирургии (трансплантации органов и (или) тканей человека)» утверждены требования к медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «трансплантация» в части ведения листа ожидания трансплантации трупного органа;
- распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 11 августа 2014 г. № 672-р

«О совершенствовании организации органного донорства в Санкт-Петербурге» утверждены требования к содержанию листа ожидания трансплантации трупного органа; журналы для учета работы с потенциальными донорами органов; форма для учета пациентов с трансплантированными органами, состоящими под наблюдением.

В настоящее время Минздравом России подготовлен проект нового федерального закона «О донорстве органов человека и их трансплантации», который также содержит статьи, регулирующие ведение федерального регистра в области трансплантации и донорства органов.

Всеми указанными выше ориентирами руководствовались авторы настоящей статьи при подготовке своих предложений по системе учета. Подготовленный материал ориентирован на существующий порядок практической работы медицинских организаций, осуществляющих деятельность в области трансплантации и донорства органов.

### **СОБЫТИЯ, В СВЯЗИ С КОТОРЫМИ ПОЯВЛЯЮТСЯ СВЕДЕНИЯ, ПОДЛЕЖАЩИЕ УЧЕТУ, ИСТОЧНИКИ СВЕДЕНИЙ**

Согласно статье 47 (часть 14) Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ, учету подлежат: донорские органы человека, доноры органов, пациенты (реципиенты). Для того чтобы разобраться, когда и в связи с чем возникают сведения об объектах, подлежащих учету, нами были рассмотрены этапы оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация» (по приказу Минздрава России от 30 октября 2012 г. № 567н).

Донорский этап при посмертном донорстве органа развивается от момента выявления в медицинской организации потенциального донора органов до его реализации в качестве актуального донора органов и включает такие медицинские работы, как диагностику смерти, обследование и типирование по HLA, кондиционирование, изъятие и оценку органов, их консервацию и транспортировку для трансплантации. На этом этапе решается ряд вопросов организационного и правового характера: получение разрешения на изъятие главного врача и судебно-медицинского эксперта, вызов хирургической бригады для проведения работ по донорству. Указанные медицинские работы и решения составляют события при посмертном донорстве органов, в связи с которыми возникают сведения, подлежащие учету.

Для удобства последующего анализа и применения в системе учета их целесообразно представить (условно) в виде двух групп событий:

– события, связанные с появлением в медицинской организации потенциального донора;

– события, связанные с изъятием органов у реального донора и их распределением.

Прижизненное донорство органа включает в себя медицинскую деятельность по оценке возможности прижизненного донорства органа (обследование и типирование); медицинскую помощь в рамках госпитализации пациента для выполнения оперативного вмешательства по изъятию органа (фрагмента органа) для трансплантации. А также в соответствии с новым проектом федерального закона прижизненный донор получит право на пожизненное медицинское наблюдение в связи с перенесенным им оперативным вмешательством по изъятию органа (фрагмента органа) для трансплантации. Указанные медицинская помощь и решения составляют события при прижизненном донорстве органов, в связи с которыми также возникают сведения, подлежащие учету. Их целесообразно представить (условно) в виде двух групп событий:

– события, связанные с изъятием органа (фрагмента органа) у прижизненного донора;

– события, связанные с последующим посещением врача прижизненным донором, перенесшим хирургическую операцию по изъятию органа (фрагмента органа) для трансплантации, в целях динамического наблюдения.

Трансплантация органа включает в себя выявление показаний у пациента (реципиента) к трансплантации органа, типирование и его постановку в лист ожидания; медицинскую помощь в период ожидания трансплантации органа; медицинскую помощь в рамках госпитализации пациента (реципиента) для выполнения трансплантации органа. Пациенты с трансплантированными органами подлежат пожизненному динамическому наблюдению у врача – специалиста по профилю заболевания для контроля состояния и функции трансплантата и коррекции лекарственной терапии. Указанная медицинская помощь и решения составляют события при трансплантации органа, в связи с которыми возникают сведения, подлежащие учету. Их целесообразно представить (условно) в виде следующих групп событий:

– события, связанные с постановкой пациента (реципиента) в лист ожидания трансплантации органа от донора после смерти;

– события, связанные с трансплантацией органа;

– события, связанные с исключением пациента (реципиента) из листа ожидания, в связи с пересадкой органа или по другим причинам, включая смерть.

– события, связанные с посещением врачом пациентом (реципиентом) с трансплантированным органом в целях динамического наблюдения.

Для наглядности объекты учета и события соотнесены и представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Объекты учета и события, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету**  
**Objects of the registration and an event in connection with which there are data which are subject to the registration**

Объекты учета (ч. 14, ст. 47, 323-ФЗ)	Действия и события при осуществлении мед. деятельности, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету						
	Постановка или исключение пациента (реципиента) из листа ожидания трансплантации органа от донора после смерти	Появление в медицинской организации потенциального донора	Изъятие органов у реального донора	Изъятие органа (фрагмента органа) у прижизненного донора	Трансплантация органа	Посещение врача пациентом (реципиентом) с трансплантированным органом	Посещение врача прижизненным донором, перенесшим хирургическую операцию по изъятию органа (фрагмента органа) для трансплантации
1. Донорские органы			+	+	+	+	
2. Доноры органов		+	+	+	+		+
2.1. Доноры после смерти		+	+		+		
2.2. Прижизненные доноры				+	+		+
3. Пациенты (реципиенты)	+				+	+	

Рассмотрим источники сведений для системы учета, под которыми прежде всего следует понимать медицинскую документацию, оформляемую при осуществлении медицинской деятельности в области трансплантации и донорства органов.

Источником сведений для системы учета являются медицинские карты стационарного и амбулаторного больного, так как все рассматриваемые нами события касаются оказания медицинской помощи как донорам, так и реципиентам.

Специфичным для медицинской помощи по профилю «трансплантация» является ведение листов ожидания, а также медицинской документации на донорском этапе (паспортов донорских органов и др.). Однако до настоящего времени данные формы медицинской документации официально не были утверждены. Без единых форм медицинской документации собирать сведения для системы учета вряд ли возможно, поэтому в процессе проработки решений по организации системы учета указанные формы, вероятно, будут утверждены официально. В данном же исследовании использовались формы листов ожидания и паспортов донорских органов, которые применяются в практике ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова».

События, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету, и медицинская документация – источник этих сведений – представлены в табл. 2.

**СТАТИСТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ  
ДЛЯ СИСТЕМЫ УЧЕТА**

После определения событий и источников сведений (медицинской документации) были разработаны статистические формы для системы учета (всего 15 форм), учитывая наш собственный опыт сбора данных для Российского трансплантационного регистра. Сведения, собираемые в Российский трансплантационный регистр, ежегодно представляются в соответствующие международные регистры, в том числе:

- International Registry of Organ Donation and Transplantation, IRODaT.
- Registry of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA – EDTA Registry.
- Registries of the International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT Registries.

Также они гармонизированы с регистром Комитета по трансплантации при Совете Европы (IRODaT) [7, 8].

Для системы учета разработаны статистические формы двух категорий:

- формы для учета, в которые вносится информация по каждому событию, в связи с которым появляются сведения, подлежащие учету;
- формы для отчета, аккумулирующие информацию о событиях за отчетный период.

Таблица 2

**События, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету,  
и медицинская документация – источник сведений**

**Events in connection with which there are data which are subject to the registration  
and medical documentation – a source of data**

	Действия и события при осуществлении мед. деятельности	Медицинская документация	Статус
1	Появление в медицинской организации потенциального донора	Медицинская карта стационарного больного	Утверждена
2	Изъятие органов у реального донора	Акт констатации смерти	Утвержден
		Медицинская карта стационарного больного	Утверждена
		Акт изъятия донорского органа	Утвержден
		Паспорт донорского органа	Не утвержден
		Акт приема-передачи донорского органа	Не утвержден
		Акт утилизации донорского органа	Не утвержден
3	Изъятие органа у прижизненного донора	Медицинская карта стационарного больного	Утверждена
4	Постановка или исключение пациента (реципиента) из листа ожидания трансплантации органа от донора после смерти	Медицинская карта амбулаторного больного	Утверждена
		Лист ожидания трансплантации органа (ткани) от донора после смерти	Не утвержден
5	Трансплантация органа	Медицинская карта стационарного больного	Утверждена
6	Посещение врача пациентом (реципиентом) с трансплантированным органом	Медицинская карта амбулаторного больного	Утверждена
		Медицинская карта стационарного больного	Утверждена
7	Посещение врача прижизненным донором, перенесшим хирургическую операцию по изъятию органа (фрагмента органа) для трансплантации	Медицинская карта амбулаторного больного	Утверждена

События, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету, и статистические формы, им соответствующие, представлены в табл. 3.

Данные статистические формы могут стать одним из двух инструментов системы учета. Второй инструмент – это собственно информационная система учета, в которую будут загружаться сведения из статистических форм.

### **ПОРЯДОК И СРОКИ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ СВЕДЕНИЙ В СИСТЕМУ УЧЕТА**

Рассмотрим возможную модель порядка предоставления медицинскими организациями данных в систему учета.

Согласно предлагаемой модели, в систему учета сведения представляют медицинские организации, осуществляющие деятельность в области трансплантации и донорства органов. Исчерпывающий перечень таких медицинских организаций может быть составлен на основании данных о выданных (действующих) лицензиях на медицинскую деятельность, включая работы и (услуги):

- по хирургии (трансплантации органов и (или) тканей человека);
- по изъятию, хранению органов и (или) тканей человека;
- по транспортировке органов и (или) тканей человека.

Кроме того, в соответствии со статьей 4 Закона РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-I Минздравом России утверждается Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека (приказ Минздрава России и РАН от 4 июня 2015 г. № 307н/4).

Чтобы передать сведения в систему учета, необходимо, чтобы в медицинской организации произошло событие, в связи с которым появляются сведения, подлежащие учету, сведения должны быть зафиксированы в медицинской документации, на основании которой заполняются статистические формы. Из статистической формы сведения передаются в систему учета.

Так как события, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету, по своей сути являются составляющими медицинской помощи пациентам, то сведения в медицинскую документацию и статистическую форму должен вносить лечащий врач (при посмертном донорстве – трансплантационный координатор). Именно он владеет сведениями и отвечает за лечебный процесс, включая оформление медицинской документации. В систему учета, которая в медицинской организации, вероятно, будет представлена в виде электронного доступа к информационной системе, сведения вносит медицинский регистратор на основании представленной ему статистической формы. Он получает персональный доступ в информационную систему и специализируется на работе с компьютером, статистическими данными.

Таблица 3

**События, в связи с которыми появляются сведения,  
подлежащие учету, и статистические формы**  
**Events in connection with which there are data which are subject  
to the registration and statistical forms**

	События при осуществлении мед. деятельности	Статистические формы
1	Появление в медицинской организации потенциального донора	Форма для учета потенциальных неиспользованных доноров органов в медицинской организации
		Форма для отчета медицинской организации о числе потенциальных доноров органов после смерти за отчетный период
2	Изъятие органов у реального донора	Форма для учета актуальных доноров органов в медицинской организации
		Форма для отчета медицинской организации о числе изъятий органов у доноров после смерти, проведенных за отчетный период
3	Изъятие органа (ткани) у прижизненного донора	Форма для учета прижизненных доноров органов в медицинской организации
		Форма для отчета медицинской организации о числе изъятий органов у прижизненных доноров для трансплантации, проведенных за отчетный период
4	Постановка или исключение пациента (реципиента) из листа ожидания трансплантации органа от донора после смерти	Форма для учета пациентов (реципиентов), ожидающих трансплантацию органа, в медицинской организации (лист ожидания, по органам)
		Форма для отчета медицинской организации о числе пациентов (реципиентов), ожидающих трансплантацию органа, за отчетный период
5	Трансплантация органа	Форма для учета трансплантаций органов в медицинской организации
		Форма для отчета медицинской организации о числе трансплантаций органов, проведенных за отчетный период
6	Посещение врача пациентом (реципиентом) с трансплантированным органом	Форма для учета пациентов (реципиентов) с трансплантированными органами в медицинской организации
		Форма для отчета медицинской организации о числе пациентов (реципиентов) с трансплантированными органами, состоящими под наблюдением, за отчетный период
		Форма для отчета медицинской организации о числе пациентов (реципиентов) с трансплантированными органами, получающими иммуносупрессивную терапию, за отчетный период
7	Посещение врача прижизненным донором, перенесшим хирургическую операцию по изъятию органа (фрагмента) органа для трансплантации	Форма для учета пациентов (доноров), перенесших операцию по изъятию органа (фрагмента) органа для трансплантации
		Форма для отчета медицинской организации о числе пациентов (доноров), перенесших изъятие органа (фрагмента органа) для трансплантации, состоящих под наблюдением, за отчетный период

Блок-схема процесса предоставления сведений в систему учета в медицинской организации представлена на рис. 1.

Сведения в систему учета должны поступать ретроспективно в регламентированные сроки по факту состоявшегося события с учетом времени на оформление медицинской документации, статистической формы и работы медицинского регистратора.

Рекомендованные сроки для внесения сведений в систему учета, в зависимости от вида статистической учетной формы, представлены в табл. 4.

**ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМЫ УЧЕТА,  
ЕЕ ПОЛЬЗОВАТЕЛИ**

Принципиальным является вопрос назначения системы учета в области трансплантации и донор-

ства органов. Мы видим главную ее роль в качестве статистического и аналитического инструмента для поддержки принятия управленческих решений уполномоченными государственными органами и должностными лицами в сфере охраны здоровья по вопросам организации и развития трансплантологической помощи в Российской Федерации.

Данные системы учета по потенциальным донорам органов в медицинских организациях будут востребованы для проведения оценки ресурса потенциальных доноров органов и для решения задачи по повышению эффективности использования этого ресурса. Данные по актуальным донорам органов и случаям изъятий органов от доноров после смерти могут использоваться для оценки ресурса актуальных доноров органов, для решения задачи



Рис. 1. Блок-схема процесса представления сведений в систему учета в медицинской организации

Fig. 1. The flowchart of process of providing data in system of the registration in the medical organization

Таблица 4

**Рекомендованные сроки для внесения сведений в систему учета**  
**The recommended terms for entering of data into system of the registration**

	Статистические формы	Сроки представления сведений
1	Форма для учета потенциальных неиспользованных доноров органов в медицинской организации	В течение 48 часов с момента подписания акта констатации смерти
2	Форма для учета актуальных доноров органов в медицинской организации	В течение 24 часов с момента подписания акта изъятия органов у донора после смерти
3	Форма для учета прижизненных доноров органов в медицинской организации	В течение 48 часов с момента выписки прижизненного донора
4	Форма для учета пациентов (реципиентов), ожидающих трансплантацию органа, в медицинской организации (лист ожидания, по органам)	В течение 48 часов с момента подписания протокола решения врачебной комиссии
5	Форма для учета трансплантаций органов в медицинской организации	В течение 48 часов с момента выписки реципиента
6	Форма для учета пациентов (реципиентов) с трансплантированными органами в медицинской организации	В течение 48 часов с момента посещения врача
7	Форма для учета пациентов (доноров), перенесших операцию по изъятию органа (фрагмента) органа для трансплантации	В течение 48 часов с момента посещения врача

по повышению эффективности использования ресурса актуальных доноров, для контроля надлежащего распределения донорских органов. Данные по прижизненным донорам органов целесообразно применить для оценки уровня прижизненного донорства органов и для контроля качества и безопасности медицинской помощи прижизненным донорам органов. Данные по листам ожидания будут востребованы для оценки потребности населения

в медицинской помощи по профилю «трансплантация», а также для контроля надлежащего распределения донорских органов. Данные по трансплантациям органов будут использоваться для оценки уровня трансплантационной активности и для контроля ее качества и безопасности. Данные учета пациентов с трансплантированными органами необходимы для мониторинга данной популяции пациентов, для получения объективных данных по

срокам выживаемости пациентов, трансплантатов, качеству жизни пациентов. Данные учета пациентов, перенесших оперативное вмешательство по изъятию органа для трансплантации, необходимы для мониторинга данной популяции пациентов, для получения объективных данных о качестве жизни пациентов.

Система учета может быть востребована на всех уровнях организации медицинской помощи по профилю «трансплантация»: национальном, окружном (межрегиональном), региональном, локальном (в медицинских организациях); с дифференцированным доступом к информации.

Очевидно, что главным пользователем системы учета должен быть Минздрав России, так как именно он управляет здравоохранением в масштабах страны. Доступ ответственных лиц Минздрава к информационным и аналитическим базам системы учета должен осуществляться без ограничения, но в рамках утвержденных нормативными актами процедур.

На региональном уровне пользователями системы учета должны быть органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ. Доступ ответственных лиц от регионального здравоохранения необходимо обеспечить к информационным и аналитическим базам системы учета данного субъекта РФ.

На локальном уровне (в медицинских организациях) доступ ответственных лиц от медицинской организации целесообразно обеспечить к информационным и аналитическим базам системы учета по данной медицинской организации.

Аналогично дифференцированный доступ к системе учета должны получить главные внештатные специалисты по трансплантологии Минздрава России, федеральных округов и субъектов РФ.

Основными формами «продукции» системы учета могут являться: сводки, квартальные и годовые отчеты, аналитические и проблемные обзоры, справки, а также представительство РФ в международных регистрах и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной работы подготовлен методический материал, содержащий подходы к организации системы учета в области донорства и трансплантации органов.

В процессе подготовки материала:

1. Проанализирован существующий опыт учета данных в области трансплантации и донорства органов.
2. Предложен перечень событий, в связи с которыми появляются сведения, подлежащие учету, в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация».

3. Предложен перечень источников, в которых содержатся сведения, подлежащие учету.
4. Разработаны статистические формы для системы учета по всем основным этапам медицинской помощи по профилю «трансплантация».
5. Предложен порядок и сроки представления медицинской организацией сведений для системы учета.
6. Определен круг управленческих задач, для решения которых может применяться система учета, и круг пользователей системы учета.

Предложенные подходы к организации системы учета позволяют решать широкий круг управленческих задач на основе ретроспективной отчетности. Организация работы в режиме реального времени потребовала бы вложения значительных ресурсов и существенных изменений порядка работы медицинских организаций.

Подготовленный материал может быть использован как для подготовки нормативно-правовых актов, регламентирующих учет в области трансплантации и донорства органов, так и для подготовки технического задания на создание самой информационной системы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. *Трансплантология 2009: итоги и перспективы* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010; I: 408, 8–20. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. *Transplantation 2009: results and prospects* / ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triad, 2010; I: 408, 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. *Трансплантология: итоги и перспективы. Том II. 2010 год* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 464, 18–32. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. *Transplantation: results and prospects. Vol. II. 2010* / ed. by S.V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2011: 464, 18–32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национально-го регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы. Том III. 2011 год* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 416, 14–37. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011 (IV report of National Registry). *Transplantation: results and prospects. Volume III. 2011* / ed. by S.V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2012: 416, 14–37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национально-го регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 304, 8–28. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012 (V report of National

- Registry). *Transplantation: results and prospects. Volume IV. 2012* / ed. by S.V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2013: 304, 8–28.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 352, 32–57. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2013. (VI report of National Registry). *Transplantation: results and prospects. Vol. V. 2013* / ed. by S. V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2014: 352, 32–57.
  6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 488, 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014. (VII report of National Registry). *Transplantation: results and prospects. Volume VI. 2014* / ed. by S.V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2015: 488, 44–75.
  7. International figures on donation and transplantation – 2012 // Newsletter transplant. September 2013; 18; 1: 35–62.
  8. International figures on donation and transplantation – 2013 // Newsletter transplant. September 2014; 19; 1: 33–58.
- Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 20.10.2015*

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-17-23

## СВЯЗЬ ЭФФЕКТА QUILTY С ОСТРЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

И.М. Ильинский<sup>1, 2</sup>, Л.С. Алексеева<sup>1</sup>, В.А. Зайденов<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1</sup>, Р.Ш. Сaitгареев<sup>1</sup>, В.Н. Попцов<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Введение.** Эффект Quilty (лимфоидно-клеточная инфильтрация эндокарда) является нередкой находкой в биоптатах трансплантированного сердца. Остается неясным, какую роль играет этот феномен в отторжении трансплантированного сердца. **Цель.** Ретроспективный анализ эндомикардиальных биоптатов трансплантированного сердца и оценка взаимосвязи острого клеточного отторжения с эффектом Quilty. **Методы и результаты.** В период с января 2010 г. по июнь 2014 г. было выявлено 112 эндомикардиальных биоптатов с эффектом Quilty из 883 изученных биоптатов. Установлено, что частота возникновения Quilty-повреждения при остром клеточном отторжении значительно выше, чем при его отсутствии (соответственно 17,7 и 5,6%;  $p < 0,001$ ). Сочетание острого клеточного с острым антителоопосредованным отторжением существенно увеличивает частоту Quilty повреждения ( $p = 0,039$ ). Изолированное острое антителоопосредованное отторжение трансплантированного сердца не влияет на частоту появления эффекта Quilty и не является непосредственным этиологическим и патогенетическим фактором этого феномена. При отсутствии острого клеточного отторжения эффект Quilty является предиктором его более позднего развития. При легкой степени острого клеточного отторжения в сочетании с эффектом Quilty существует риск более тяжелой степени отторжения. Эффект Quilty типа В встречается существенно реже типа А (1,9 и 10,8%;  $p = 0,001$ ) и наблюдается преимущественно при остром клеточном отторжении степени G2R ( $p = 0,001$ ); частота этих морфологических типов в различные сроки после трансплантации сердца значимо не отличается ( $p > 0,05$ ). **Заключение.** Эффект Quilty является своеобразным проявлением острого клеточного отторжения трансплантированного сердца при иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина.

*Ключевые слова:* эффект Quilty, острое антителоопосредованное отторжение, острое клеточное отторжение, эндомикардиальная биопсия, трансплантированное сердце.

## THE RELATIONSHIP OF QUILTY EFFECT TO ACUTE REJECTION OF THE TRANSPLANTED HEART

I.M. Iljinsky<sup>1, 2</sup>, L.S. Alexeeva<sup>1</sup>, V.A. Zajdenov<sup>1</sup>, N.P. Mozhejko<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1</sup>, R.Sh. Saitgarayev<sup>1</sup>, V.N. Poptcov<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** The Quilty Effect (lymphoid-cellular infiltration of the endocardium) is a frequent finding in biopsies of the transplanted heart. The role of this phenomenon in the rejection of the transplanted heart remains unclear. **Aim.** Retrospective analysis of endomyocardial biopsies of the transplanted heart and assessment of the relationship between acute cellular rejection and Quilty Effect. **Methods and results.** 112 endomyocardial

**Для корреспонденции:** Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 811-84-55. E-mail: iljinsky@mail.ru.

**For correspondence:** Iljinsky Igor Mihajlovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (926) 811-84-55. E-mail: iljinsky@mail.ru.

biopsies with Quilty Effect were identified out of 883 studied biopsies during the period from January 2010 to June 2014. The frequency of Quilty damage occurrence in acute cellular rejection is significantly higher than in its absence (17.7% and 5.6%;  $p < 0.001$ ). The combination of acute cellular rejection with acute antibody-mediated rejection significantly increases the frequency of Quilty damage ( $p = 0.039$ ). Isolated acute antibody-mediated rejection of the transplanted heart does not affect the frequency of Quilty Effect occurrence and is not a direct etiologic and pathogenetic factor of this phenomenon. In the absence of acute cellular rejection, Quilty Effect is a predictor of its later development. Mild acute cellular rejection in conjunction with the Quilty Effect causes the risk of more severe degree of rejection. Quilty Effect type B occurs much less frequently than type A (1.9% and 10.8%;  $p = 0.001$ ) and is observed primarily in acute cellular rejection of grade G2R ( $p = 0.001$ ); the frequency of these morphological types at various periods after heart transplant was not significantly different ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** The Quilty Effect is a kind of manifestation of acute cellular rejection of the transplanted heart when immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors is used.

*Key words: Quilty Effect, antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, endomyocardial biopsy, transplanted heart.*

## ВВЕДЕНИЕ

Эффект Quilty представляет очаговую инфильтрацию эндокарда трансплантированного сердца клетками лимфоидного ряда, преимущественно малыми лимфоцитами, а также макрофагами и плазматическими клетками [1, 2].

До настоящего времени остаются до конца не изученными этиология и патогенез эффекта Quilty. Этиологию этого феномена связывают:

- с ранним лимфопролиферативным поражением (Kottke-Marchant K. and Ratliff N.B., 1989) [3];
- ингибиторами кальциневрина (Gajjar N.A. et al., 2003) [4];
- острым отторжением (Zakliczynski M. et al., 2009) [5];
- хроническим отторжением (Hiemann N.E. et al., 2008) [6].

Наиболее широко представлено мнение о том, что эффект Quilty является морфологическим проявлением острого отторжения трансплантированного сердца (Joshi A., 1995; Chu K.E., 2005) [7, 9, 10]. Считают, что при отсутствии острого отторжения наличие эффекта Quilty является его предиктором (Cunningham K.S. et al., 2006; Cipullo R. et al., 2011) [11, 12].

Известно, что острое отторжение трансплантированного сердца может быть различного типа (клеточное, антителоопосредованное и смешанное). Однако в литературе отсутствуют работы, в которых бы исследовали связь эффекта Quilty с каким-либо типом острого отторжения. Поэтому основной целью настоящего исследования было изучение связи эффекта Quilty с различными типами острого отторжения трансплантированного сердца.

## МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включает материал 883 эндомиокардиальных биопсий, выполненных 316 пациентам (264 – мужчин; 52 – женщин) после трансплантации сердца в период с 2010-го по июнь 2014 года. Базовая иммуносупрессивная терапия включала

такролимус (Програф) и микофенолата мофетил (СеллСепт). Основными заболеваниями, послужившими причиной трансплантации сердца (табл. 1), были идиопатическая дилатационная кардиомиопатия ( $n = 132$ ; 41,8%) и хроническая ишемическая болезнь сердца ( $n = 129$ ; 40,9%), которая включала ишемическую кардиомиопатию ( $n = 25$ ; 7,9%), постинфарктный кардиосклероз ( $n = 70$ ; 22,2%) и хроническую постинфарктную аневризму ( $n = 34$ ; 10,8%). Среди вторичных дилатационных кардиомиопатий были постмиокардитическая ( $n = 19$ ; 6,0%) и послеродовая ( $n = 3$ ; 1,0%). Среди прочих кардиомиопатий встречались гипертрофическая ( $n = 7$ ; 2,2%) и рестриктивная ( $n = 3$ ; 1,0%). Другие заболевания сердца ( $n = 23$ ; 7,3%), при которых была выполнена трансплантация сердца, встречались в единичных наблюдениях (ревматический порок аортального клапана – 2, атеросклеротический порок аортального клапана – 2, атеросклеротический порок митрального клапана – 1, дисплазия трехстворчатого клапана при аномалии Эбштейна – 1, аритмогенная дисплазия правого желудочка – 1, легочное сердце – 2, некомпактный миокард – 2).

Таблица 1

### Заболевания, послужившие причиной трансплантации сердца

#### The disease that caused heart transplantation

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия	132	41,8
Вторичная дилатационная кардиомиопатия	22	7,0
Другие кардиомиопатии	10	3,2
Хроническая ишемическая болезнь сердца	129	40,9
Другие заболевания сердца	23	7,3
ВСЕГО	316	100

Таблица 2

**Частота различных типов острого отторжения трансплантированного сердца**  
**The frequency of various types of acute rejection transplanted heart**

Группа	Тип острого отторжения	Количество
I	Острое отторжение отсутствует	354 (40,1%)
II	Только острое клеточное отторжение	418 (47,3%)
III	Только острое антителоопосредованное отторжение	39 (4,4%)
IV	Сочетание острого клеточного и антителоопосредованного отторжения	72 (8,2%)
Всего		883 (100%)

Таблица 3

**Количество эндомикардиальных биопсий, выполненных в различные сроки после трансплантации сердца**  
**The number of endomyocardial biopsies performed in different periods after heart transplantation**

Период после трансплантации сердца	Количество
5–7-е сутки	217 (24,6%)
Свыше семи суток до трех месяцев	445 (50,4%)
Свыше трех месяцев до года	84 (9,5%)
Свыше одного года	137 (15,5%)
Всего	883 (100%)

Одной из задач исследования было выяснение, зависит ли появление эффекта Quilty от типа острого отторжения. Поэтому все изученные эндомикардиальные биоптаты были разделены на четыре группы в зависимости от отсутствия или наличия того или иного типа острого отторжения трансплантированного сердца (табл. 2). Другой задачей исследования было определение зависимости частоты эффекта Quilty при различной степени острого отторжения в соответствии с рекомендациями ISHLT-2004 и ISHLT-2011. Наконец, третьей задачей настоящего исследования явилось изучение частоты эффекта Quilty в зависимости от срока выполнения эндомикардиальной биопсии (табл. 3).

**МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для гистологического исследования эндомикардиальные биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали гистоло-

гические срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Массона. Препараты изучали в микроскопе Leica DM 6000B. С помощью этого же микроскопа осуществляли морфометрию эффекта Quilty.

Оценку острого клеточного отторжения проводили в соответствии с рекомендациями ISHLT-2004 (Stewart S. et al., 2005; Hunt S. et al., 2010) [9, 10]:

- G0R – острое клеточное отторжение отсутствует;
- G1R – легкая степень острого клеточного отторжения;
- G2R – умеренная степень острого клеточного отторжения;
- G3R – тяжелая степень острого клеточного отторжения.

Диагностику антителоопосредованного отторжения проводили согласно классификации, утвержденной Международным обществом по трансплантации сердца и легких в 2011 г. Выявляемые антигены с помощью иммунофлуоресцентного метода представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Выявляемые антигены с помощью иммунофлуоресцентного метода**  
**Detected antigens by immunofluorescent method**

№	Выявляемый антиген	Антитела	Фирма-производитель
1	IgG	Поликлональные АТ кролика	Novocastra
2	IgM	Поликлональные АТ кролика	Novocastra
3	HLA-DR	Моноклональные АТ мыши	Novocastra
4	C3c	Поликлональные АТ кролика	Novocastra
5	C4d	Моноклональные АТ мыши	QUIDEL
6	Фибрин	Поликлональные АТ кролика	Novocastra

Для иммуногистохимического исследования готовили замороженные срезы на криостате. Нефиксированные срезы обрабатывали антителами, мечеными изотиоцианатом флюоресцеина (FITC), против IgG, IgM, C3c-компонента комплемента и фибрина. Непрямым методом выявляли фиксацию C4d-компонента комплемента и HLA-Dr. В качестве вторых антител использовали меченые FITC антитела к мышинному иммуноглобулину (DAKO, Denmark). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе Leica DM 4000B.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из общего количества изученных 883 биоптатов эффект Quilty был обнаружен в 112 (12,7%) эндомикардиальных образцах, полученных от 85 (24,2%) пациентов, среди которых было 69 (23,5%) мужчин и 16 (24,2%) женщин ( $p = 0,616$ ). Средний возраст мужчин –  $46 \pm 2$  года, а женщин –  $39 \pm 3$  года. Эффект Quilty встречался в биоптатах в различные годы с неодинаковой частотой – от 9,7 до 16,2% (табл. 5), но эти различия не значимы ( $p > 0,05$ ).

Частота диагностики эффекта Quilty при различных первичных заболеваниях сердца была в пре-

делах от 13 до 50% (табл. 6). Однако, как показал анализ, статистически значимые различия в частоте Quilty-повреждения в зависимости от первичного заболевания сердца отсутствуют ( $p > 0,05$ ). Частота появления эффекта Quilty также не зависела от возраста и пола пациентов.

Из результатов исследования, представленных в табл. 7, следует, что эффект Quilty редко встречается при отсутствии острого отторжения (группа 1; 5,6%), а при остром антителоопосредованном отторжении этот феномен не встречался (группа 3; 0,0%;  $p = 0,816$ ). В большинстве наблюдений эффект Quilty был при остром клеточном отторжении ( $n = 74$ ; 17,7%), что достоверно чаще, чем при отсутствии острого отторжения ( $p = 0,0001$ ), или при остром антителоопосредованном отторжении ( $p = 0,008$ ). При сочетании острого клеточного с острым антителоопосредованным отторжением частота эффекта Quilty значимо ( $p = 0,039$ ) возрастала ( $n = 16$ ; 22,2%) по сравнению с группой, в которой было только острое клеточное отторжение.

Мы попытались выяснить, различается ли частота возникновения эффекта Quilty в зависимости от срока между трансплантацией сердца и выполнением эндомикардиальной биопсии. С этой целью все биоптаты были разделены на другие четыре группы (табл. 8). Оказалось, что по мере

Таблица 5

**Частота выявления эффекта Quilty в эндомикардиальных биоптатах трансплантированного сердца**  
**The detection rate of Quilty effect in endomyocardial biopsies of transplanted hearts**

Год	Количество ЭМБ*	ЭМБ с эффектом Quilty
2010	100	14 (12,8%)
2011	104	17 (16,2%)
2012	207	24 (11,6%)
2013	269	26 (9,7%)
2014	203	31 (15,3%)
Всего	883	112 (12,7%)

Примечание. \* – эндомикардиальная биопсия.

Таблица 6

**Частота выявления эффекта Quilty у пациентов с различными заболеваниями, послужившими причиной трансплантации сердца**  
**The detection rate of Quilty effect in patients with various diseases causing heart transplantation**

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия	36 из 132	27,3
Вторичная дилатационная кардиомиопатия	4 из 22	18,2
Другие кардиомиопатии	5 из 10	50,0
Ишемическая болезнь сердца	35 из 129	27,1
Другие заболевания сердца	3 из 23	13,0
ВСЕГО	85 из 316	26,9

Таблица 7

**Частота появления эффекта Quilty в зависимости от наличия или отсутствия различных форм острого отторжения трансплантированного сердца**

**The frequency of occurrence of Quilty effect depending on the presence or the absence of various forms of acute rejection transplanted heart**

№	Группы	Количество биоптатов с эффектом Quilty	Общее количество биоптатов	% выявления эффекта Quilty
1	Острое отторжение отсутствует	20	354	5,6%
2	Только острое клеточное отторжение	74	418	17,7%
3	Только антителоопосредованное отторжение	0	39	0,0%
4	Острое клеточное и антителоопосредованное отторжение	16	72	22,2%

Примечание. Группы 1 и 2:  $p = 0,0001$ ; группы 1 и 4:  $p = 0,0001$ ; группы 2 и 3:  $p = 0,008$ ; группы 2 и 4:  $p = 0,0039$ ; группы 3 и 4:  $p = 0,0039$ .

Таблица 8

**Частота эффекта Quilty в зависимости от степени острого отторжения по классификации ISHLT-2004 в различные сроки после трансплантации сердца**

**The frequency of the Quilty effect depending on the degree of acute rejection by ISHLT-2004 classification in different periods after heart transplantation**

Степень острого отторжения	5–7-е сутки	Свыше 7 сут., до 3 месяцев	Свыше 3 мес., до года	Свыше одного года	Всего
0	3/87 (3,4%)	5/164 (3%)	2/45 (4,4%)	12/97 (12,4%)	22/393 (5,6%)
G1R	18/121 (14,9%)	43/267 (16,1%)	6/35 (17,1%)	12/40 (30%)	79/463 (17,1%)
G2R	4/9 (44,4%)	4/13 (30,8%)	3/4 (75%)	0/0	11/26 (42,3%)
G3R	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
Всего	25/217 (11,5%)	52/445 (12,4%)	11/84 (13,1%)	24/137 (17,5%)	112/883 (12,7%)
Достоверность различия частоты эффекта Quilty при различной степени острого отторжения в различные сроки после трансплантации сердца					
0 – G1R	$p = 0,014$	$p = 0,000$	$p = 0,133$	$p = 0,026$	$p = 0,000$
0 – G2R	$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,000$	–	$p = 0,000$
G1R – G2R	$p = 0,069$	$p = 0,317$	$p = 0,048$		$p = 0,000$

Таблица 9

**Частота морфологических типов эффекта Quilty в различные сроки после трансплантации сердца**

**The frequency of morphological types of Quilty effect in different periods after heart transplantation**

Тип эффекта	5–7-е сутки n = 217	Свыше 7 суток до 3 месяцев n = 445	Свыше 3 месяцев до года n = 84	Свыше одного года n = 137	Всего n = 883
Quilty A	19 (8,8%)	48 (10,8%)	9 (10,7%)	19 (13,9%)	95 (10,8%)
Quilty B	6 (2,8%)	4 (0,9%)	2 (2,4%)	5 (3,6%)	17 (1,9%)
Всего	25 (11,5%)	52 (12,4%)	11 (13,1%)	24 (17,5%)	112 (12,7%)

увеличения сроков после трансплантации сердца увеличивается количество биоптатов с эффектом Quilty: возрастание от 10,6% в конце первой недели до 17,1% в сроки, превышающие один год после операции. Однако, как показал статистический анализ, в зависимости от сроков выполнения биопсии различия в частоте появления эффекта Quilty не значимы ( $p > 0,05$ ).

В большинстве биоптатов эффект Quilty по морфологии относился к типу А (95/112; 84,8%). Этот тип эффекта в среднем встретился в 10,6% всех изученных биоптатов, а тип В диагностирован в значи-

тельно меньшем количестве эндомикардиальных биоптатов (1,9%;  $p < 0,0001$ ). Частота обоих типов эффекта Quilty в зависимости от сроков выполнения биопсии после трансплантации сердца (табл. 9) была не значима.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты настоящего исследования показали, что отсутствует связь между первичным заболеванием, послужившим причиной тяжелой сердечной недостаточности и последующей пересадки сердца, и появлением эффекта Quilty. Это не согласуется с

Таблица 10

**Частота выявления эффекта Quilty  
в эндомикардиальных биоптатах трансплантированного сердца**  
**The detection rate of Quilty effect in endomyocardial biopsies  
of transplanted hearts**

Автор	Год	Кол-во пациентов	Кол-во ЭМБ	% Quilty
Kottke-Marchant К. и Ratliff N.B.	1989	–	1152	14,4
Pardo-Mindán F.J. и Lozano M.D.	1991	46	527	24,0
Costanzo-Nordin M.R. et al.	1993	200	5026	11,0
Joshi A. et al.	1995	217	7439	49,8
Yamani M.H. et al.	2003	140	–	39,0
Di Carlo E. et al.	2007	22	379	33,2
Hiemann N.E. et al.	2008	873	9713	19,0
Zakliczynski M. et al.	2009	429	5361	12,5
Собственные данные	2015	382	883	12,7

данными M.R. Costanzo-Nordin с соавт. [14], которые нашли, что пациенты с эффектом Quilty чаще страдали идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Данные A. Joshi с соавт. [7] совпадают с нашими результатами исследования – не выявлено зависимости частоты этого феномена от пола пациентов. В нашем исследовании, хотя в процентном отношении женщин было несколько больше, но различия были недостоверны. Возможно, это связано с тем, что количество женщин, которым сделана пересадка сердца, в пять раз меньше количества мужчин. Другие авторы [6, 14] находили эффект Quilty чаще у женщин. По данным литературы [8], Quilty-повреждение чаще наблюдают у пациентов более молодого возраста, что также не подтверждается результатами нашего исследования. Частота эффекта Quilty, по данным различных авторов (табл. 10), варьирует от 11% [14] до 49,8% [7]. По результатам наших исследований, частота эффекта Quilty не выходит за эти рамки, но приближается к нижней границе и составляет 12,7%. Как установлено нашим исследованием, возникновение эффекта Quilty связано с острым клеточным отторжением. Поэтому такой разброс в частоте эффекта Quilty, возможно, связан с различными протоколами иммуносупрессивной терапии, и как следствие, с различной частотой развития острого отторжения трансплантированного сердца.

По мере увеличения сроков после трансплантации сердца увеличивается количество биоптатов с эффектом Quilty (от 10,6 до 17,1%). Вместе с тем мы не нашли статистически значимого различия частоты появления эффекта Quilty в зависимости от сроков выполнения биопсии. По данным же M. Zakliczynski с соавт. [5], Quilty-повреждение в биоптатах на ранних сроках после операции встречается чаще, чем на поздних: в первые три месяца после трансплантации сердца – у 68% пациентов, а свыше одного года – только у 13% пациентов.

Результаты собственного исследования свидетельствуют о связи эффекта Quilty острым отторжением, что согласуется с данными многих других авторов [5, 7, 8]. Наше исследование показало, что в этиологии эффекта Quilty играет роль только острое клеточное отторжение. При остром антителоопосредованном отторжении мы не наблюдали этого эффекта ни в одном биоптате, но при отсутствии острого отторжения эффект Quilty, хотя и редко, встречался. Острое антителоопосредованное отторжение способно значимо увеличить частоту феномена только при сочетании с антителоопосредованным отторжением.

По нашим данным, чем более тяжелая степень острого клеточного отторжения была диагностирована, тем чаще наблюдали эффект Quilty. Это согласуется с результатами исследования других авторов [13, 14]. Мы также поддерживаем точку зрения R.N. Smith с соавт. [17] о том, что у пациентов с эффектом Quilty типа В и острым отторжением в дальнейшем увеличивается риск развития более тяжелого острого клеточного отторжения.

В протокол иммуносупрессивной терапии всех пациентов нашего исследования входил такролимус. Поэтому судить о неодинаковом влиянии циклоспорина или такролимуса на частоту возникновения Quilty-повреждения не представляется возможным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при отсутствии острого отторжения эффект Quilty встречается редко. В этиологии и патогенезе Quilty-повреждения ведущим фактором является острое клеточное отторжение, при котором частота его возникновения значительно возрастает. Сочетание острого клеточного с острым антителоопосредованным отторжением существенно увеличивает частоту Quilty-повреждения. Острое антителоопос-

редованное отторжение трансплантированного сердца не влияет на частоту появления эффекта Quilty и не является непосредственным этиологическим и патогенетическим фактором этого феномена. Эффект Quilty является своеобразным проявлением острого клеточного отторжения трансплантированного сердца при иммуносупрессивной терапии ингибиторами кальциневрина. При отсутствии острого клеточного отторжения эффект Quilty является предиктором его последующего развития. При легкой степени острого клеточного отторжения в сочетании с эффектом Quilty существует риск более тяжелой степени отторжения. Эффект Quilty типа В встречается существенно реже типа А и наблюдается преимущественно при остром клеточном отторжении степени G2R, частота этих морфологических типов в различные сроки после трансплантации сердца значимо не отличается.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2009: 360. Ocherki klinicheskoy transplantologii / Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2009: 360.
2. Отторжение трансплантированного сердца. М.: Реафарм, 2005: 240. Otorzhenie transplantirovannogo serdca. M.: Reafarm, 2005: 240.
3. Kottke-Marchant K, Ratliff NB. Endomyocardial lymphocytic infiltrates in cardiac transplant recipients. Incidence and characterization. *Arch Pathol Lab Med.* 1989 Jun; 113 (6): 690–698.
4. Gajjar NA, Kobashigawa JA, Laks H, Espejo-Vassilakis M, Fishbein MC. FK506 vs. cyclosporin. Pathologic findings in 1067 endomyocardial biopsies. *Cardiovasc Pathol.* 2003 Mar-Apr; 12 (2): 73–76.
5. Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, Pyka L, Trybunia D, Swierad M et al. Quilty effect correlates with biopsy-proven acute cellular rejection but does not predict transplanted heart coronary artery vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Mar; 28 (3): 255–259.
6. Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhofer E, Lehmkühl HB, Hetzer R, Meyer R. Quilty in biopsy is associated with poor prognosis after heart transplantation. *Transpl Immunol.* 2008 Jul; 19 (3–4): 209–214.
7. Joshi A, Masek MA, Brown BW Jr, Weiss LM, Billingham ME. «Quilty» revisited: a 10-year perspective. *Hum Pathol.* 1995 May; 26 (5): 547–557.
8. Chu KE, Ho EK, de la Torre L, Vasilescu ER, Marboe CC. The relationship of nodular endocardial infiltrates (Quilty lesions) to survival, patient age, anti-HLA antibodies, and coronary artery disease following heart transplantation. *Cardiovasc Pathol.* 2005 Jul-Aug; 14 (4): 219–224.
9. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol.* 2006 Feb; 59 (2): 121–129.
10. Cipullo R, Finger MA, Neto JMR, Contreras CM, Nádia Van Geen Poltronieri, de Moura Barros Zamorano M et al. Vasculitis and Eosinophils in Endomyocardial Biopsies as Rejection Predictors in Heart Transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97 (2): 163–170.
11. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Nov; 24 (11): 1710–1720.
12. Hunt S, Burch M, Geetha B, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients, task force 3: long-term care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010: 914–956.
13. Pardo-Mindán FJI, Lozano MD. «Quilty effect» in heart transplantation: is it related to acute rejection? *J Heart Lung Transplant.* 1991 Nov-Dec; 10 (6): 937–941.
14. Costanzo-Nordin MR, Winters GL, Fisher SG, O'Sullivan J, Heroux AL, Kao W et al. Endocardial infiltrates in the transplanted heart: clinical significance emerging from the analysis of 5026 endomyocardial biopsy specimens. *J Heart Lung Transplant.* 1993 Sep-Oct; 12 (5): 741–747.
15. Yamani MH, Ratliff NB, Starling RC, Tuzcu EM, Yu Y, Cook DJ et al. Quilty lesions are associated with increased expression of vitronectin receptor (alpha $\beta$ 3) and subsequent development of coronary vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Jun; 22 (6): 687–690.
16. Di Carlo E, D'Antuono T, Contento S, Di Nicola M, Ballone E, Sorrentino C. Quilty effect has the features of lymphoid neogenesis and shares CXCL13-CXCR5 pathway with recurrent acute cardiac rejections. *Am J Transplant.* 2007 Jan; 7 (1): 201–210.
17. Smith RN, Chang Y, Houser S, Dec GW, Grazette L. Higher frequency of high-grade rejections in cardiac allograft patients after Quilty B lesions or grade 2/4 rejections. *Transplantation.* 2002 Jun 27; 73 (12): 1928–1932.

Статья поступила в редакцию 24.04.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 24.04.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-24-32

## РОЛЬ МЕТОДИКИ SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY НА СТАДИИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Т.В. Ставенчук, Е.Д. Космачева, А.А. Славинский,  
Л.М. Чуприненко, И.А. Шелестова, К.О. Барбухатти,  
В.А. Порханов*

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

**Цель исследования:** выявить новые предикторы отторжения сердечного трансплантата с помощью методики speckle-tracking echocardiography. **Материалы и методы.** В исследование включено 117 реципиентов. Период наблюдения в НИИ–ГБУЗ «ККБ № 1 им. С.В. Очаповского» с марта 2010-го по апрель 2015 г. Выделены группы по результатам ретроспективного анализа биопсий: группа 1 (n = 68) – реципиенты без признаков клеточного и гуморального отторжения (AMR0 ACR0); группа 2 (n = 28) – реципиенты с ACR1; группа 3 (n = 16) – пациенты с ACR2; группа 4 (n = 5) – пациенты с хроническим отторжением; контрольная группа (n = 40) – пациенты без клапанной патологии, проявлений гипертонической болезни, ишемической болезни сердца. **Результаты.** К ранним осложнениям относится отторжение сердечного трансплантата. Чувствительность и специфичность ФВ у реципиентов с ACR1 при проведении ТТЕ с целью выявления раннего диагностического критерия отторжения – 63%; специфичность – 97%; у реципиентов с ACR2 соответственно 75 и 96%. Чувствительность и специфичность E/A у реципиентов с ACR1 при проведении PW соответственно 83 и 53%; у реципиентов с ACR2 соответственно 85 и 52%. Чувствительность и специфичность E/Em при проведении PW-TDI реципиентов с ACR1 – 83%; 58%; у реципиентов с ACR2 – 88%; 60%. Оценка деформации миокарда левого желудочка: глобальный пиковый систолический стрейн у реципиентов без отторжения (GLPS LV) –  $(-17,54 \pm 3,71\%)$ ,  $p = 0,0012$ ; у реципиентов с ACR1, AMR1 –  $(-10,52 \pm 1,8\%)$ ,  $p = 0,0012$ ; у реципиентов с ACR2 –  $(-6,44 \pm 1,8\%)$ ,  $p = 0,002$ ; у реципиентов с хроническим отторжением –  $(-9,43 \pm 1,8\%)$ ,  $p = 0,002$ . Параметр STE GLPS LV –  $(-10,52 \pm 1,8\%)$ ,  $p = 0,0012$ , оценивающий продольную функцию миокарда, может рассматриваться в качестве раннего диагностического критерия отторжения миокарда. Коэффициент корреляции между CD 3, CD 20, CD 68 и параметром GLPS LV% для групп ACR1-ACR2 составляет 0,54, 0,86, 0,26 соответственно. **Выводы.** Параметры деформации и механики сердца, оцениваемые с помощью speckle-tracking echocardiography, могут использоваться в качестве диагностического мониторинга реципиентов с отторжением сердечного трансплантата.

*Ключевые слова:* ортотопическая трансплантация сердца, деформация миокарда, образцы биопсии, глобальный пиковый систолический стрейн.

**Для корреспонденции:** Ставенчук Татьяна Владимировна. Адрес: 350065, г. Краснодар, ул. Игнатова, 65-146. Тел. (918) 238-26-95. E-mail: brilliant595@yandex.ru.

**For correspondence:** Stavenchuk Tatyana Vladimirovna. Address: Ignatova st. 65-146, Krasnodar, 350065, Russian Federation. Tel. (918) 238-26-95. E-mail: brilliant595@yandex.ru.

# THE ROLE OF SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY TECHNIQUE AT THE STAGE OF SUBCLINICAL HEART TRANSPLANT REJECTION

*T.V. Stavenchuk, E.D. Kosmachova, A.A. Slavinsky, L.M. Chuprinenko, I.A. Shelestova, K.O. Barbuhatty, V.A. Porkhanov*

Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russian Federation

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Aim.** To identify new predictors of heart transplant rejection by using speckle-tracking echocardiography technique. **Materials and methods.** 117 recipients were included into research. The follow-up period in S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital № 1 was from March 2010 to April 2015. The groups were allocated based on results of the retrospective analysis of biopsies: group 1 (n = 68), recipients without signs of cellular and humoral rejection (AMR0 ACR0); group 2 (n = 28), recipients with ACR1; group 3 (n = 16), patients with ACR2; group 4 (n = 5), patients with chronic rejection. The analysis of the results was carried out with endomyocardial biopsy, coronary angiography, transthoracic echocardiography (TTE), tissue Doppler imaging, speckle-tracking echocardiography. **Results.** Early complications include infections and rejection of heart transplant. Cellular rejection is diagnosed in 70% of cases, humoral rejection in 30% of cases. The disease of coronary arteries is a kind of late complications. It was diagnosed in 13.7%. Fraction rejection sensitivity was 63%, specificity was 97% in recipients with ACR1 while carrying out TTE for the purpose of identification of early diagnostic criterion of rejection; recipients with ACR2 had 75% and 96%, respectively. While carrying out PW sensitivity and specificity E/A in recipients with ACR1 were 83% and 53%, respectively; recipients with ACR2 had 85% and 52%, respectively. While carrying out PW-TDI sensitivity and specificity E in recipients with ACR1 were 83% and 58%, respectively; recipients with ACR2 had 88% and 60%, respectively. The assessment of myocardial deformation of the left ventricle is as follows: global peak systolic strain in recipients without rejection (GLPS LV) –  $(-17.54 \pm 3.71\%)$ ,  $p = 0.0012$ ; recipients with (ACR1, AMR1) had GLPS LV  $(-10.52 \pm 1.8\%)$ ,  $p = 0.0012$ ; recipients with ACR2 had  $(-6.44 \pm 1.8\%)$ ,  $p = 0.002$ ; recipients with chronic rejection had  $(-9.43 \pm 1.8\%)$ ,  $p = 0.002$ . The STE GLPS LV parameter  $(-10.52 \pm 1.8\%)$ ,  $p = 0.0012$ , which estimates longitudinal function of myocardium can be considered as early diagnostic criterion of myocardium rejection. The correlation coefficient between CD 3, CD 20, CD 68 and parameter GLPS LV% for groups ACR1-ACR2 was 0.54, 0.86 and 0.26, respectively. **Conclusions.** The parameters of deformation and cardiac mechanics being estimated by means of speckle-tracking echocardiography can be used as diagnostic monitoring of recipients with rejection of heart transplant.

*Key words: orthotopic cardiac transplantation, myocardial deformation, biopsy specimen, global peak systolic strain or strain rate of left ventricle.*

## ВВЕДЕНИЕ

Методика speckle tracking echocardiography основана на отслеживании движения уникального сочетания черных или белых пятен пикселей на стандартном эхокардиографическом изображении в В-режиме. Акустические маркеры случайным образом равномерно распределяются по всему миокарду. Размер каждого пятна составляет от 20 до 40 пикселей (точек). Положение каждого пятна определяется и точно прослеживается на последовательных кадрах, таким образом, можно определить скорость движения пятна. По движению пятнистых пятен можно получить данные о скорости, деформации и скорости деформации всех участков миокарда [1–4]. С помощью методики STE стало возможным более детальное изучение регионарной систолической и диастолической функции не

только продольных, но и радиальных, окружностных слоев миокарда, а также стало возможным изучение показателей апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания как левого, так и правого желудочка [1–7]. Использование данной технологии наиболее полезно в тех случаях, когда функциональные нарушения носят не глобальный, а регионарный характер, для выявления которых недостаточно традиционной оценки фракции выброса или параметров трансмитрального кровотока [2, 3].

GLPS LV (глобальный пиковый систолический стрейн левого желудочка) отражает контрактильность миокарда левого желудочка [1, 8]. Систолическое продольное укорочение ЛЖ в основном осуществляется за счет сокращения субэндокардиальных слоев миокарда, наиболее уязвимых ввиду наибольшего влияния на них внутривентрикулярного

давления и относительно скудного кровоснабжения этой зоны. Поэтому нарушение продольной функции является наиболее чувствительным в диагностике механической функции ЛЖ [1].

Применение STE имеет клинико-диагностическое значение при кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, инфильтративных заболеваниях миокарда, аортальной и митральной регургитации, с целью определения показаний и оценки эффективности результатов кардиоресинхронизирующей терапии, а также при обследовании реципиентов после ортотопической трансплантации сердца [5, 7, 8, 10]. Ранее проведенные клинические исследования показали, что при таких заболеваниях, как болезнь Фабри, амилоидоз, сахарный диабет, контракtilная функция миокарда снижена до субклинических нарушений, что было диагностировано с помощью методики speckle tracking echocardiography [8–10].

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз больных после трансплантации сердца [12–15]. Отторжение трансплантата является ведущей причиной смерти в течение первых трех лет после трансплантации сердца. Острое отторжение сердечного трансплантата характеризуется гистологическими изменениями, такими как инфильтрат из воспалительных клеток, отек, кровоизлияния, некроз, которые способствуют нарушению контракtilности и расслаблению миокарда, а также хирургическое вмешательство, реомоделирование левого желудочка, нарушение микро- и макроваскулярной перфузии – факторы, приводящие к нарушению продольной систолической функции у реципиентов после ортотопической трансплантации сердца [16–19]. У большинства реципиентов отторжение не имеет клинических проявлений, что обуславливает регулярное проведение эндомикардиальных биопсий. В 0,5–1,5% биопсия может повлечь осложнения, в 20% результаты морфологического исследования могут быть ложноотрицательными [10, 12, 13]. Поэтому осуществляется поиск неинвазивной, безопасной методики, позволяющей достоверно выявить предикторы на ранних стадиях отторжения и сократить кратность биопсии. В НИИ–ГБУЗ «ККБ № 1 им. С.В. Очаповского» проводится научно-исследовательская работа, направленная на изучение и внедрение неинвазивных методик с целью своевременного распознавания криза отторжения, оптимизацию схем лечения, что приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни реципиентов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получить нормативные показатели у реципиентов после ТС без отторжения и болезни коронарных артерий трансплантированного сердца; изучить

изменения параметров деформации у реципиентов на разных стадиях отторжения и морфологических формах отторжения; провести корреляционный анализ с результатами эндомикардиальной биопсии и сделать выводы о ранних предикторах отторжения трансплантата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К диагностическому алгоритму оценки состояния реципиентов после трансплантации сердца в НИИ–ККБ № 1 им проф. С.В. Очаповского относятся: электрокардиография (ЭКГ), стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЕ), холтеровское мониторирование ЭКГ, спиро-велозергометрия, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ), коронароангиография, сцинтиграфия, иммунологические исследования. В нашем исследовании проанализированы данные 117 реципиентов. Из них мужчин – 100 (возраст  $49,6 \pm 1,2$  года), женщин – 17 (возраст  $47 \pm 3,6$  года). Средний срок после трансплантации составил  $3 \pm 0,3$  года.

## Эндомикардиальная биопсия

Проведен ретроспективный анализ биопсий плановых и экстренных госпитализаций. ЭМБ выполнялась под контролем комплекса ANGIOSCOPE AXION 200, SIMENS. Во время каждой процедуры забирали 4 кусочка ткани миокарда аллотрансплантата размером 0,1–0,3 кубических миллиметра каждый с целью гистологического (1 образец для физраствора) и иммуногистохимического исследования (3 образца для 10% раствора формалина). Световая микроскопия использовалась для диагностики клеточного отторжения, а также других осложнений, сопровождающих аллотрансплантацию, в том числе – отторжение гуморального типа. Гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Nikon при увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 400$ .

В соответствии с критериями диагностики регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation) клеточного отторжения (Стенфордская классификация от 1990 г. и пересмотра критериев диагноза WF-ISHILT от 2004) и гуморального отторжения (WF-ISHILT 2004 и пересмотра критериев от 2013 года) выделены: группа 1 ( $n = 68$ ) – реципиенты без признаков клеточного и гуморального отторжения (AMR0 ACR0); группа 2 ( $n = 28$ ) – реципиенты с ACR1; группа 3 ( $n = 16$ ) – пациенты с ACR2; группа 4 ( $n = 5$ ) – пациенты с хроническим отторжением. Контрольную группу составили 40 пациентов (возраст  $48 \pm 2,3$  года) с фракцией выброса более 55%, в анамнезе без ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных пороков сердца.

Характеристика биоптата при разных градациях клеточного и гуморального отторжения: ACR 0 – отсутствие реакции клеточного отторжения. ACR1 (1A, 1B, 2) – фокальные периваскулярные или интерстициальные инфильтраты, диффузные инфильтраты без некрозов; ACR 2 (3A) – максимально два инфильтрата с некрозом миоцитов; мультифокальные инфильтраты с некрозом миоцитов. AMR 0 – без реакции гуморального отторжения. AMR 1 – активация эндотелиальных клеток, отек, геморрагии, депозиты иммуноглобулинов, комплексы комплемента в сосудах; интерстициальный фибрин. AMR 2 – активация эндотелиальных клеток, отек, геморрагии, васкулит, комплексы комплемента в сосудах; интерстициальный фибрин [13–16]

Также была проведена морфометрия клеточного инфильтрата (CD 3, CD 20, CD 68) и степени выраженности фиброза у реципиентов на разных стадиях отторжения с целью количественной оценки. При выполнении морфометрии на первом этапе мы вручную определяли площадь биоптата, обводя с помощью специальной программы контур биоптата линией и определяли площадь сегмента, заключенного в линию. Затем с помощью той же программы выравнивали освещенность изображения, раскладывая изображение на два цвета, один из которых – цвет фона, а другой – цвет инфильтрата, и определяли площадь инфильтрата.

### Трансторакальная эхокардиография

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате Acuson Simens SC 2000 согласно стандартному протоколу. С помощью импульсно-волновой доплерографии (PW) производилась оценка пика раннего диастолического наполнения (пик E, см/сек), пика позднего диастолического наполнения (пик A, см/сек), соотношение пика E/A, время извольметрического расслабления (IVRT, мс); также оценивались показатели тканевой импульсно-волновой доплерографии (PW TDI): оценка скоростей движения кольца митрального клапана пик e' (см/сек), пик a' (см/сек), E/a', пик S (см/сек). Контрольный объем до 2 мм размещался в проекции боковой стенки кольца митрального клапана.

### Speckle tracking echocardiography

В серошкальном изображении в режиме off-line произведена оценка качественно полученных сегментов с помощью аппарата Acuson Simens SC 2000. Частота кадров воспроизведения составила 65 в секунду. Оценивались: глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ (GLPS LV, %) и глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ (GLPSTR LV, с<sup>-1</sup>), радиарный систолический стрейн ЛЖ (RadS LV, %) и радиарный систоличе-

ский стрейн ЛЖ (Rad STR, с<sup>-1</sup>), циркулярный систолический стрейн ЛЖ (CirS LV, %) и циркулярный систолический стрейн ЛЖ (CirSTR, с<sup>-1</sup>), ротация базальных (Rotbase, °) и апикальных сегментов (Rot apex, °), скручивание ЛЖ (twisting, %). С целью оценки деформации и ротации визуализировались A2C, A3C, A4C, PSAX.

### Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 for WINDOWS. При описании данных мерой центральной тенденции служила средняя арифметическая M, мерой рассеяния – стандартное отклонение. С целью выделения диагностически значимых критериев проводился многомерный дискриминантный анализ с оценкой  $\lambda$  – Уилкса, F-критериями значимости, уровнями толерантности, межгрупповыми и внутригрупповыми различиями, коэффициентами канонической корреляции. Значения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе биопсийного материала в 70% диагностировано клеточное отторжение и в 30% – гуморальное.

При количественной оценке биопсийного материала преобладание CD 3, CD 20, CD 68 наблюдается при гуморальном отторжении и ACR2 (3A) клеточного отторжения согласно рабочей классификации отторжения сердечного трансплантата международного общества трансплантации сердца и легких ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) (табл. 1). Фиброз в равной степени встречался при разных стадиях клеточного отторжения и несколько выше – при гуморальном отторжении. Степень выраженности фиброза зависит не от стадии отторжения, а от периода времени после трансплантации сердца.

При выполнении трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ) такие параметры, как масса миокарда, толщина стенок ЛЖ, фракция выброса (ФВ), наличие выпота в перикарде, характеризуются низкой чувствительностью при отторжении сердечного аллотрансплантата, особенно в раннем посттрансплантационном периоде [10, 20–22]. В ранние сроки после операции часто отмечаются увеличение правых отделов сердца, трикуспидальная недостаточность, снижение сократительной способности правого желудочка. Это объясняется высокой легочной гипертензией, повышенным давлением заклинивания в легочной артерии у пациентов с сердечной недостаточностью до операции [20–22]. Таким образом правый желудочек (ПЖ) приспособляется к новым условиям функционирования. После

Таблица 1

**Морфометрия биопсийного материала на разных стадиях отторжения сердечного трансплантата**  
**Morphometry biopsies at different degree of heart transplant rejection**

Параметры биоптата	Стадии клеточного и гуморального отторжения			
	ACR0	ACR1(1A, 1B, 2)	ACR2 (3A)	ГО
CD 3, кв. мкм	37 216,9 ± 20 479,5	74 169,8 ± 40 355,1	266 741,6 ± 50 517,7	179 495,5 ± 65 092,4
CD 20, кв. мкм	3782,5 ± 1234,5	1544,6 ± 896,7	38 107,36 ± 16 339,5	34 027,4 ± 13 223,8
CD 68, кв. мкм	12 881,5 ± 8260,5	13 829,8 ± 7459,6	20 578,6 ± 6518,4	41 173,1 ± 20 832,8
Фиброз, %	19,3 ± 3,8	19,6 ± 4,1	17,5 ± 3,0	23,8 ± 2,7

*Примечание.* Группа № 1 (ACR0) – без признаков клеточного отторжения; группа № 2 ACR1 (1A, 1B, 2) – клеточное отторжение 1-й стадии; группа № 3 ACR2 (3A) – клеточное отторжение 2-й стадии; ГО – гуморальное отторжение; CD 68 – макрофаги; CD 20 – В-лимфоциты; CD 3 – Т-лимфоциты.

снижения легочного сосудистого сопротивления уменьшаются размеры правых отделов, восстанавливается сократительная способность ПЖ, уменьшается степень трикуспидальной регургитации, легочная гипертензия [20–22]. Отмечались случаи гидроперикарда, требующие перикардоцентеза. У одного пациента имело место развитие констриктивного перикардита, что потребовало выполнения перикардэктомии. Снижение систолической функции ЛЖ, по данным динамического наблюдения, в течение первого года после пересадки сердца часто является следствием отторжения, но отмечается при отторжении высоких градаций клеточного отторжения  $ACR > 1$  (1A, 1B, 2), гуморального отторжения  $AMR > 1$  [20–22]. Поэтому снижение сократительной функции ЛЖ, обнаруживаемое при повторном плановом обследовании таких больных, становится показанием для проведения им внеплановой биопсии миокарда [20–22]. Утолщение стенок миокарда является фактором риска развития отторжения сердца [20–22]. По данным нашего исследования, чувствительность ТТЕ при оценке ФВ, толщины стенок при клеточном отторжении ACR1 (1A, 1B, 2) составила 63%; специфичность – 97%; при ACR2 (3A) чувствительность увеличилась до 75%, а специфичность составила 96%. При проведении импульсно-волнового доплеровского исследования (PW) в раннем посттрансплантационном периоде отмечается рестриктивный трансмитральный кровоток, который рассматривается как относительно нормальное явление, что объясняется высокой частотой сердечных сокращений в результате денервации сердца [10, 20–22]. PW обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. У пациентов при оценке пика раннего диастолического наполнения (E), соотношения пиков E/A с ACR1 (1A, 1B, 2) чувствительность 83%, а специфичность 53%; с ACR2 (3A) соответственно 85 и 62%. Импульсно-волновая тканевая доплерография (PW-TDI) также обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью: при оценке Em; E/Em с ACR1 (1A, 1B, 2) – 83%, 58%; с ACR2

(3A) – 88%, 60%. Ни один из параметров TTE, PW, PW-TDI не может выступать в качестве дискриминирующего на ранних стадиях отторжения.

Регулярные ультразвуковые исследования пересаженного сердца являются обязательным компонентом послеоперационного обследования реципиентов. Недостатком ТТЕ является неинформативность при легкой степени отторжения и недостаточная информативность при выраженных формах отторжения [20–22]. Динамические изменения параметров ТТЕ в раннем посттрансплантационном периоде необходимо осторожно интерпретировать, и только в контексте клинических проявлений возможного отторжения [20–22].

Всем реципиентам в условиях поликлиники ККБ № 1 им. С.В. Очаповского выполнялась speckle tracking echocardiography.

Результаты нормативных значений параметров деформации миокарда и механики сердца для реципиентов без признаков клеточного и гуморального отторжения сердечного трансплантата представлены в табл. 2 (группа № 1). Показатели деформации и механики при сравнении с пациентами контрольной группы (без проведения трансплантации сердца) значимых различий не имели. При анализе зарубежных и отечественных источников литературы нормальные значения GLPS LV, Global Peak Systolic Strain of the left ventricle, глобального пикового стрейна левого желудочка у здоровых пациентов варьируют от –16 до –19% [1, 5]; у реципиентов сердечного трансплантата без отторжения и болезни коронарных артерий – (–16,7 ± 2,4%) [Skibsted Clemmensen, 2015], (–19 ± 2,8%) [Zur Erlangung, 2012]. Rad S LV, Radial Peak Systolic Strain of the left ventricle, радиарный систолический стрейн у здоровых пациентов 30 ± 7,5% [1, 5]; у реципиентов без отторжения и болезни коронарных артерий Rad S LV 19,68 ± 7,12% [Umeswaran Arunagirinathan, 2014], 43,4 ± 12,8% [Zur Erlangung, 2012]. CirS LV, циркулярный систолический стрейн, Circumferential Peak Systolic Strain of the left ventricular у здоровых пациентов (–27,9 ± 4,0%) [1, 5]; CirS LV (–21,17 ± 6,77%)

Таблица 2

**Результаты speckle-tracking echocardiography между группами с разными градациями отторжения трансплантата**

**The results of speckle-tracking echocardiography between groups with different degree of heart transplant rejection**

Переменные	Группа № 1 (n = 68) ACR0	p < 0,005	Группа № 2 (n = 28) ACR1 (1A, 1B, 2)	p < 0,005	Группа № 3 (n = 16) ACR2 (3A)	p < 0,005	Группа № 4 (n = 4)	p < 0,005
GLPS LV, %	-17,54 ± 3,71	0,001	<b>-10,52 ± 1,8</b>	0,001	<b>-6,44 ± 1,8</b>	0,002	<b>-9,43 ± 1,8</b>	0,002
GLPSTR LV, c <sup>-1</sup>	-1,27 ± 0,383	0,01	-0,68 ± 0,5	0,011	-0,68 ± 0,5	0,011	-0,68 ± 0,08	0,0114
Rad S LV, %	19,68 ± 7,12	0,012	25,3 ± 4,7	0,012	25,3 ± 4,7	0,003	<b>8,56 ± 6,4</b>	0,003
RadSTR LV, c <sup>-1</sup>	1,4 ± 0,44	0,004	1,09 ± 0,6	0,004	1,09 ± 0,6	0,003	0,75 ± 0,45	0,0032
CirS LV, %	-21,17 ± 6,77	0,03	-18,5 ± 8,78	0,03	<b>-16,3 ± 4,9</b>	0,024	<b>-10,1 ± 7,25</b>	0,024
CirSTR, c <sup>-1</sup>	-1,61 ± 0,57	0,02	-1,09 ± 0,7	0,02	-1,09 ± 0,7	0,024	-0,48 ± 0,39	0,024
Rot base (-°)	-5,22 ± 3,74	0,62	-3,875 ± 2,65	0,62	-5,38 ± 2,5	0,046	-5,38 ± 2,5	0,046
Rot apex, °	4,59 ± 2,72	0,39	6,32 ± 0,74	0,390	2,2 ± 2,3	0,035	2,2 ± 2,3	0,035
Twist, %	14,4 ± 4,56	0,77	12,58 ± 1,6	0,771	<b>7,58 ± 1,6</b>	0,051	<b>7,58 ± 1,6</b>	0,051

Примечание. Группа № 4 (n = 5) с хроническим отторжением, M ± σ.

[Umeswaran Arunagirinathan, 2014], CirS LV (-20,8 ± 3,5%) [Zur Erlangung, 2012].

Анализ табл. 2 показал, что в группе № 2 ACR1 (1A, 1B, 2) отмечается снижение глобального пикового стрейна ЛЖ (GLPS LV), показатели радиарного систолического стрейна (Rad S LV), циркулярного систолического стрейна ЛЖ (CirS LV), скручивание (twist) не имеют значимых отклонений от нормы. В группе № 3 (ACR2 (3A)) снижены GLPS LV, CirS LV, twist. В группе № 4 (с хроническим отторжением) были снижены GLPS LV, Rad S LV, CirS LV, twist. Изучение параметров деформации и механики STE (speckle tracking echocardiography) проводилось как внутри каждой группы между GLPS LV, Rad S LV, Cir S LV, Rot base, Rot apex, twist, так и между всеми группами с помощью дискриминантного анализа, что позволило выделить наиболее значимый критерий, позволяющий дифференцировать группы без отторжения трансплантата на ранней стадии отторжения – группа № 2, ACR1 (1A, 1B, 2).

При проведении дисперсионного анализа параметров деформации и механики максимальные различия между группами и p < 0,05 соответствовали GLPS LV. При расчете коэффициента канонической корреляции максимальные значения были характерны для GLPS LV (r, коэффициент канонической корреляции – 1), что также указывает на хорошую разделительную способность групп по выделяемому признаку. Метод канонической корреляции

основан на построении линейных комбинаций признаков, показывает максимальную корреляционную связь между группами коррелирующих величин. При сравнении групп с помощью дисперсионного анализа наилучшие статистические показатели соответствовали параметру GLPS LV группы № 2 (ACR1 (1A, 1B, 2)), что позволяет выделить его в качестве диагностического критерия на ранней стадии отторжения.

На рис. 1–4 изображены двухмерные диаграммы рассеивания переменных: GLPS LV, TWIST, ROT APEX, RAD S LV, ROT MID\*. На данных диаграммах представлены четко сформированные линейно отделимые кластеры, то есть исследуемые группы практически линейно отделимы друг от друга по переменной GLPS LV. Таким образом, используя переменную GLPS LV, можно однозначно (с вероятностью 98%) определить, к какой группе будет отнесен исследуемый пациент.

Таким образом, наше исследование показало, что глобальный пиковый систолический стрейн левого желудочка (GLPSLV) может рассматриваться в качестве диагностического критерия на ранних стадиях отторжения.

Коэффициент корреляции при проведении корреляционного анализа между параметрами деформации и механики сердца (GLPS LV, %) и компонентами биоптата (CD 3, CD 20, CD 68) для групп ACR0-ACR1 составляет 0,73; 0,96; 0,01 соответственно;

\* GLPS LV – Global Peak Systolic Strain of the left ventricle, глобальный пиковый систолический стрейн ЛЖ; TWIST – скручивание; RAD S LV – Radial Peak Systolic Strain of the left ventricle, радиарный систолический стрейн; ROT APEX – ротация верхушечных сегментов; ROT MID – ротация средних сегментов ЛЖ.

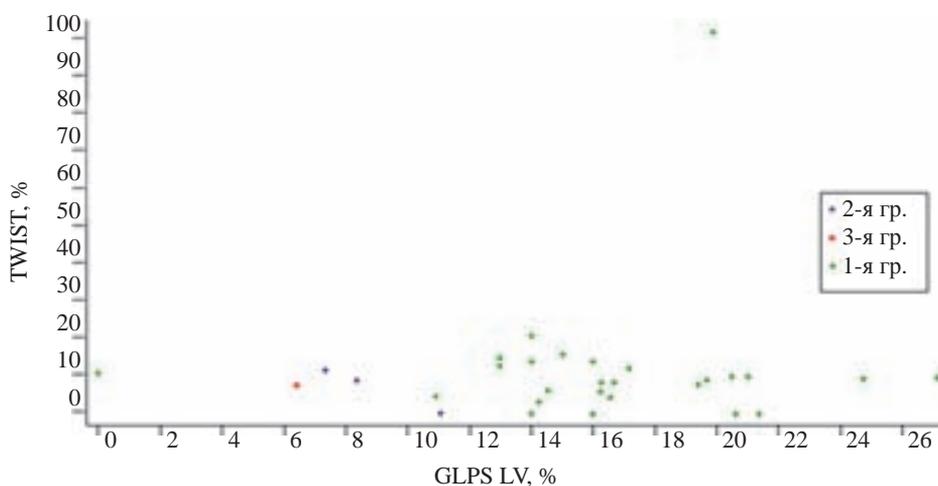


Рис. 1. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: TWIST и GLPS LV

Fig. 1. Three-dimensional scatterplot between indicators echocardiography speckle tracking: TWIST and GLPS LV

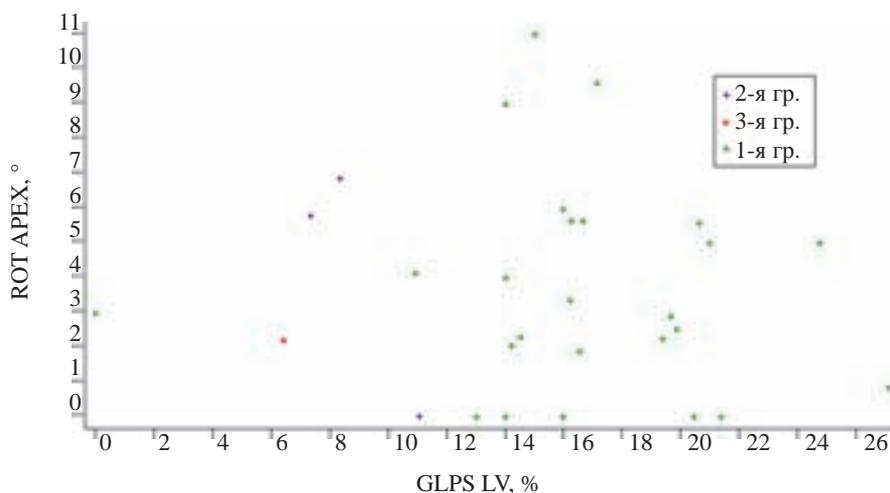


Рис. 2. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: ROT APEX и GLPS LV

Fig. 2. Three-dimensional scatterplot between indicators speckle tracking echocardiography: ROT APEX and GLPS LV

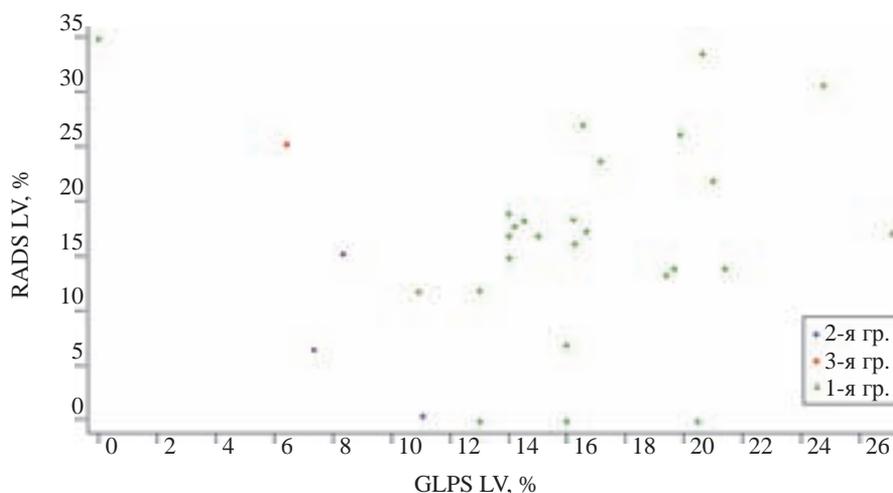


Рис. 3. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: RADS LV и GLPS LV

Fig. 3. Three-dimensional scatterplot between indicators echocardiography speckle tracking: RADS LV and GLPS LV

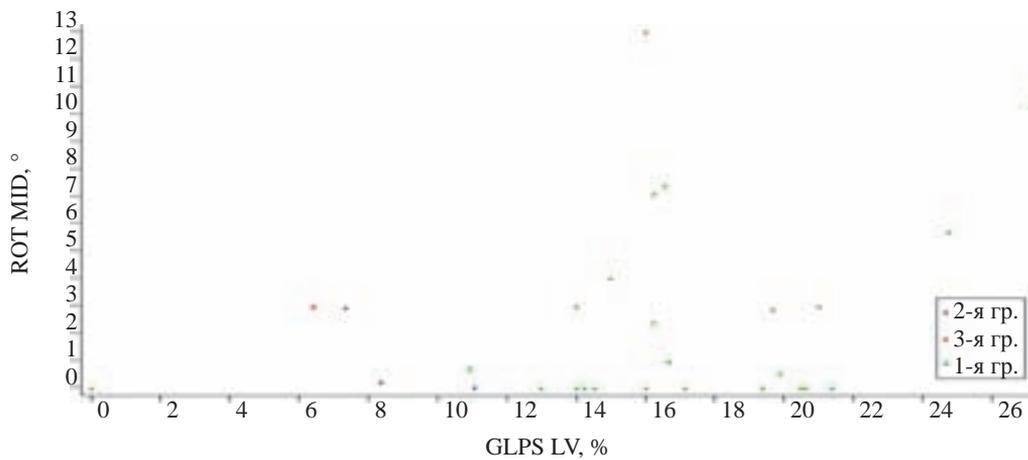


Рис. 4. Двухмерная диаграмма рассеивания между показателями эхокардиографии speckle tracking: ROT MID и GLPS LV

Fig. 4. Three-dimensional scatterplot between indicators echocardiography speckle tracking: ROT MID and GLPS LV

между CD 3, CD 20, CD 68 и параметром GLPS LV% для групп 1–2 составляет 0,54; 0,86; 0,26 соответственно. Коэффициент 0,3 указывает на присутствие корреляции,  $\geq 0,7$  – на хорошую корреляционную связь. Опираясь на полученные результаты, можно высказать предположение о наличии взаимосвязи между параметрами деформации и гистологическими изменениями в инфильтрате биопсийного материала реципиентов после трансплантации сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении отторжения на ранней стадии важную роль играет нарушение продольной функции миокарда, которую отражает GLPS LV. GLPS LV – показатель деформации, который может рассматриваться в качестве предиктора раннего клеточного и гуморального отторжения миокарда (ACR1, AMR1). Для реципиентов после трансплантации сердца без признаков отторжения трансплантата значение GLPS LV ( $-17,54 \pm 3,71\%$ ),  $p = 0,0012$ ; для реципиентов с признаками клеточного отторжения (ACR1, AMR1) GLPS LV ( $-10,52 \pm 1,8\%$ ),  $p = 0,0012$ ; с ACR2 ( $-6,44 \pm 1,8\%$ ),  $p = 0,002$ . Таким образом, параметр GLPS LV ( $-10,52 \pm 1,8\%$ ),  $p = 0,0012$  можно рассматривать в качестве возможного предиктора на ранних стадиях отторжения трансплантата.

Методика speckle-tracking echocardiography не может полностью заменить биопсию, но в некоторых случаях позволяет сократить кратность при стабильно получаемых отрицательных результатах биопсии (AMR 0, ACR0), а также использоваться с целью оценки параметров в динамике при продолжающемся отторжении миокарда.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Алехин МН.* Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Доппле-

ровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011; 1: 104–117. *Alyokhin MN.* Ultrasonic techniques in the assessment of myocardium deformation and their clinical value. Doppler visualization of fabrics in the assessment of myocardium deformation. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2011; 1: 104–117.

2. *Какучая ТТ.* Тканевой доплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда – концептуальные технические основы и применение в клинике. *Креативная кардиология.* 2008; 1: 73–93. *Kakuchaya TT.* Tissue Doppler, strain and strain rate of myocardial infarction in the evaluation function – conceptual and technical bases used in the clinic. *Creative Cardiology.* 2008; 1: 73–93.
3. *Тишкова В.* Возможности применения метода доплеровской визуализации тканей в кардиологии. *Медицинские новости.* 2008; 7: 68–72. *Tishkova V.* Areas of application of the method of tissue Doppler imaging in cardiology. *Medical News.* 2008; 7: 68–72.
4. *Хадзегова А.* Современные технологии в эхокардиографии. *Медицинский вестник. Архив газеты.* 2010; 32: 537. *Hadzegova A.* Modern technologies in echocardiography. *Medical messenger. Newspapers' archive.* 2010; 32: 537.
5. *Shemy Carasso, Patric Biaggi, Harry Rakowski et al.* Velocity Vector Imaging Tissue tracking results acquired in normal. The VVI – strain study. *J of the American Society.* 2012; 25–5: 543–552.
6. *Sitia S, Tomasoni L, Turie M.* Speckle-tracking Echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound in Medicine.* 2011; 30: 71–83.
7. *Holly Geyer, Giuseppe Caracciolo, Haruhiko Abe, Susan Wilansky, Scipione Carerj.* Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography. *Fundamentals and Clinical Applications J of the American Society of Echocardiography.* 2010; 23: 351–368.
8. *Haydar KS, Hector R. Villarraga.* Normal left ventricular mechanical function and synchrony values by speckle-tracking echocardiography in the transplanted heart

- with normal ejection fraction. *J of heart and lung transplantation*. 2011; 30: 652–658.
9. Marciniaka A, Eroglua E, Marciniaka M. The potential role of ultrasonic strain imaging and immunophenotyping in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *EHI Cardiovascular Imaging*. 2006; 8: 213–221.
  10. Christopher A Miller James E Fildes Simon G Ray Helen Doran et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart*. 2013; 99: 445–453.
  11. Kato TS, Noboru O, Kazuhiko H. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *J of Cardio-thoracic Surgery*. 2010; 37: 1104–1110.
  12. Готье СВ. Трансплантология: итоги и перспективы. М.–Тверь: Триада, 2013: 304. Gauthier SV. Transplantation: results and prospects. М.–Tver: Triad, 2013: 304.
  13. Шумаков ВИ. Трансплантация сердца. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 544. Shumakov VI. Transplantation of heart. М.: Medicine, 2006: 544.
  14. Gerald J. Berry, Margaret M. Burke et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart and Lung Transplantation*. 2013; 12; 32: 1147–1162.
  15. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart and Lung Transplantation*. 2010; 29: 914–956.
  16. Manankil M, Aggarwal A, Pauwaa A. Correlation of noninvasive markers of cardiac allograft rejection with endomyocardial biopsy. *J of heart and lung transplantation*. 2012; 141: 518–521.
  17. Marny Fedrigo, Antonio Gambino, Elena Benazzi et al. Role of morphologic parameters on endomyocardial biopsy to detect sub-clinical antibody-mediated rejection in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011; 30: 1382–1383.
  18. Sato T, Kato TS. Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J of heart and lung transplantation*. 2011; 5: 536–542.
  19. Nair V, Butany J. Heart transplant biopsies: interpretation and significance. *J Clin Pathol*. 2010; 63: 12–20.
  20. Шемакин СЮ, Кормер АЮ, Халилулин ТА, Честухин ВВ, Ильинский ИМ. Особенности клинических проявлений острой реакции отторжения пересаженного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 1: 7–16. Shemakin SJ, Kormer AJ, Khalilulin TA, Chestuhin VV, Iljinsky IM. Features of clinical displays of the transplanted heart acute rejection. *Messenger of transplantology and artificial organs*. 2010; 1: 7–16.
  21. Bader FM, Islam N., Mehta N.A., Worthen N. Noninvasive Diagnosis of Cardiac Allograft Rejection Using Echocardiography Indices of Systolic and diastolic Function. *J Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 3877–3881.
  22. Шиллер Н, Соболев ЮС, Абдуллаев РЯ. Эхокардиография пересаженного сердца. *Международный медицинский журнал*. 2006; 4: 103–108. Schiller N, Sobol YS, Abdullaev RJ. Echocardiography transplanted heart. *International Journal of Medicine*. 2006; 4: 103–108.
  23. Umeswaran Arunagirinathan. Cardiac mechanics in heart transplant recipients with and without transplant vasculopathy – combined approach of longitudinal, radial and circumferential strain with torsion. Dr. phys. and math. sci. Diss. 2014 Hamburg.
  24. Skibsted Clemmensen, Brian Bridal Hans, Eiskjaer. Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in heart transplant recipients relation to coronary allograft vasculopathy. *International Society for heart and lung transplantation*. 2015: 196–203.
  25. Zur Erlangung. Reliability of Echocardiographic Myocardial Deformation Analysis by Speckle Tracking Imaging for Prediction of Patients with Cardiac Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation Dr. phys. and math. sci. Diss. 2012, Korea.
  26. Ахременко АС. Искусственные нейронные сети: Учебное пособие. М.: Гардарики, 2006. Akhremenko AS. Artificial neural networks. Tutorial. М.: Gardariki, 2006.

Статья поступила в редакцию 09.06.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 09.06.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-33-39

## СНИЖЕНИЕ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПОМОЩИ СОЧЕТАННОЙ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИИ И АДСОРБЦИИ

*А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев, Н.Л. Шахов, Р.О. Кантария, А.П. Фаенко, М. Крстич, Л.В. Бельских*

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

**Цель исследования:** оценить эффективность сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) в снижении тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. **Материалы и методы:** проанализированы ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки у 33 пар реципиентов. Пациенты разделены на две группы: у 33 реципиентов основной группы проводили СПФА в раннем послеоперационном периоде. У 33 реципиентов группы сравнения, получивших парные почки, СПФА не проводили. **Результаты.** Доли больных с хорошей начальной и отсроченной функцией трансплантата в двух группах не различались. У пациентов основной группы с отсроченной функцией трансплантата был отмечен значительно больший темп снижения уровня азотемии и роста скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чем у больных группы сравнения. Среди больных с хорошей начальной функцией трансплантата различия между группами были не такими значительными. При анализе отдаленных результатов отмечено, что у больных, получивших СПФА в раннем послеоперационном периоде, через год после трансплантации функция трансплантата была лучше: ниже уровни азотемии и суточной протеинурии, выше СКФ. Таким образом, в результате применения СПФА в раннем послеоперационном периоде можно ожидать улучшения функции в долгосрочной перспективе и улучшения прогноза выживаемости трансплантата.

*Ключевые слова:* ишемия, реперфузия, трансплантация почки, почечный аллотрансплантат, начальная функция трансплантата, протеинурия, азотемия.

## REDUCING THE SEVERITY OF RENAL GRAFT ISCHEMIC AND REPERFUSION INJURY WITH COUPLED PLASMA FILTRATION AND ADSORPTION

*A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, N.L. Shakhov, R.O. Kantaria, A.P. Faenko, M. Krstich, L.V. Belskich*

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

**Aim:** to evaluate the effectiveness of coupled plasma filtration and adsorption (CPFA) in reducing the severity of the renal graft ischemic and reperfusion injury. **Materials and methods:** short- and long-term results of renal transplantation in 33 pairs of recipients were analyzed. The patients were divided into two groups: in 33 recipients of the study group we performed CPFA in the early postoperative period. In the comparison group in 33 recipients with paired grafts CPFA was not performed. **Results.** The proportion of patients with good initial and delayed graft functions in the two groups was the same. In patients with delayed graft function from the study group a significantly greater rate of creatinine and urea decrease and glomerular filtration rate (GFR) increase than in patients of the comparison group were observed. Among patients with good initial graft function the differences between the groups were not significant. We have also analyzed long-term results of the transplantations: patients who received CPFA in the early postoperative period had lower levels of creatinine, urea and daily proteinuria and higher GFR in 1 year time. Thus, as a result of CPFA in the early postoperative period the improvement of graft function and graft survival prognosis can be expected in the long-term.

*Key words:* ischemia, reperfusion, renal transplantation, renal graft, initial graft function, proteinuria, azotemia.

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

**For correspondence:** Zulkarnaev Aleksey Batyrgaraevich. Address: Building 6. 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel. (916) 705-98-99, (495) 684-57-91. E-mail: 7059899@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с постоянно растущим количеством больных, нуждающихся в трансплантации почки, а также увеличением числа выполняемых трансплантаций проблема улучшения результатов лечения этой категории больных стоит очень остро.

Особенности хирургической техники таковы, что для трансплантации почки необходимо временное прекращение кровотока в ней. Это неизбежно приводит к ишемической, а позднее и реперфузионной травме различной степени тяжести. Вследствие этого значительная часть почечных аллотрансплантатов (ПАТ) начинает нормально функционировать не сразу. Тяжелое ишемическое повреждение встречается в 20–30% случаев, сопровождается острым канальцевым некрозом и острой почечной недостаточностью трансплантата, в связи с чем возникает необходимость в продолжении диализа в послеоперационном периоде. Показатель этот практически не изменился за последние десять лет, несмотря на успехи в трансплантационной координации и развитие иммуносупрессии [1].

Уменьшение количества функционирующих нефронов ПАТ – универсальный исход большинства повреждающих факторов. При этом связь уменьшения массы нормально функционирующей почечной паренхимы и длительности функциональной состоятельности органа не вызывает сомнений.

Наиболее хронологически раннее, развивающееся после смерти головного мозга, ишемическое повреждение приводит к развитию генерализованной системной воспалительной реакции с продукцией большого количества цитокинов, которые обладают как системным действием, так и местным и могут приводить к развитию нарушений гемодинамики реципиента, апоптозу или некрозу клеток ПАТ. К тому же активированные выбросом этих цитокинов иммунные клетки могут способствовать инициации реакции отторжения (вследствие обострения иммунологического конфликта между реципиентом и ПАТ и увеличения антигенной экспозиции почки) и отсутствию первичной функции [2].

Основные процессы, протекающие в ишемизированной почке, неспецифичны – воспаление, апоптоз, некробиоз. Опосредованы они могут быть как клеточными, так и гуморальными факторами.

Основное звено, на которое способны воздействовать методы экстракорпоральной гемокоррекции, – циркулирующие медиаторы, иммунные комплексы и токсичные субстанции порочного метаболизма в системном кровотоке реципиента, которые выделяет трансплантированная почка. Даже неселективное удаление этих медиаторов (цитокинов, компонентов системы комплемента, антител, свободных радикалов и др.) способствует снижению активности специфических патологических

процессов и способно уменьшить потерю массы нормально функционирующих нефронов [3].

Цитокины – пептиды с небольшим молекулярным весом – являются регуляторными белками. Ишемия почки приводит к активации транскрипционных факторов – NF- $\kappa$ B, белка теплового шока HSP, гипоксии-индуцируемого фактора (HIF). Транскрипционный ответ на острую ишемию приводит к выделению провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферона. Цитокины играют важную роль как в местных, так и в системных процессах у донора и реципиента. Известно, что селективное блокирование или удаление цитокинов способно ослабить тяжесть ИРП [4].

Подходы к борьбе с ИРП при АТП можно разделить на три основных направления. Первое – борьба с неспецифическими факторами: уменьшение продолжительности холодовой и тепловой ишемии, улучшение контроля за состоянием донора на предагональном этапе, совершенствование способов консервирования трансплантата и др. Второе – применение различных препаратов для коррекции метаболических нарушений в ПАТ и его фармакопротекции для воздействия на отдельные звенья патогенеза реперфузионного повреждения. Однако, несмотря на множество предложенных методик, возможности как первого, так и второго названных подходов на сегодняшний день очень ограничены, что диктует необходимость совершенствования методов борьбы с ИРП. Третий подход к лечению ИРП – применение методов экстракорпоральной гемокоррекции. Весьма эффективным, однако недостаточно изученным методом является селективная сорбция цитокинов в комбинации с гемофильтрацией.

Установлено, что некоторые мембраны (особенно полиакрилонитриловые и полисульфоновые) способны не только конвекционным способом удалять растворенные в крови токсины, но и сорбировать на своей поверхности факторы комплемента, такие как C3a, C5a и D-фактор, уменьшая выраженность комплементарной системной активации. При одновременном удалении компонентов системы комплемента и цитокинов возможно уменьшение выраженности ИРП трансплантированной почки. Вопрос этот нуждается в дальнейшем изучении [3].

На данный момент перспективным является применение гибридных технологий – гемосорбции в сочетании с гемофильтрацией. Интересным является тот факт, что удаление циркулирующих цитокинов, как правило, сопровождается торможением их выработки, поскольку восстановление их концентрации может происходить очень медленно, не достигая исходных значений. Вероятно, это можно объяснить тем, что происходит не только удаление медиаторов, но и промедиаторов, блокируя каскадную системную реакцию.

Одним из перспективных методов снижения концентрации циркулирующих медиаторов является сочетанная плазмофильтрация и адсорбции (СПФА) в комбинации с гемофильтрацией. Однако опыт применения этого метода у больных после трансплантации почки практически отсутствует.

**Цель исследования:** оценить эффективность сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (СПФА) в снижении тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование с целью изучения возможности снижения тяжести ишемического/реперфузионного повреждения почечного трансплантата путем применения СПФА в сочетании с гемофильтрацией в непосредственном послеоперационном периоде, в которое включено 33 пары реципиентов. Пациенты, которым проведена СПФА, составили основную группу. Парные почки были трансплантированы больным

группы сравнения. Характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

СПФА проводили на аппарате Lynda (Bellco, Италия) с применением картриджа Mediasorb (рис. 1). Также в экстракорпоральный контур был включен гемофильтр. ГФ проводили в режиме постдилюции. Доза гемофильтрации подбиралась индивидуально в интервале 25–35 мл/кг/ч. Процедуру проводили непосредственно после трансплантации почки, т. е. примерно через 2–4 ч после реперфузии. У всех больных проводилась одна процедура длительностью 8–12 ч. Схема процедуры представлена на рис. 2.

Оценивали характер функции ПАТ (первичная, отсроченная, первично не функционирующий трансплантат). Для оценки функции ПАТ ежедневно определяли: расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), концентрацию креатинина и мочевины в плазме крови. В отдаленном периоде дополнительно измеряли истинную СКФ и суточную протеинурию.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика реципиентов обеих групп**  
**Two groups of recipients: comparison of characteristics**

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст реципиентов, лет	38,5 ± 8,7	42,5 ± 9,8	0,09
Продолжительность диализа до АТП, мес.	14,4 ± 4,1	15,1 ± 5,5	0,56
Возраст доноров, лет	42,2 ± 8,6		
Тип доноров (смерть головного мозга / «асистолический донор»)	15/18		
Характер изъятия органов (изолированно почки / мультиорганное изъятие)	20/13		
Среднее время холодной ишемии, ч	18,7 ± 3,4	17,3 ± 4,4	0,16
Среднее время тепловой ишемии, мин	36,6 ± 8,8	34,6 ± 9,8	0,4
Индекс совместимости	6 (8; 12)	7 (6; 11)	0,69

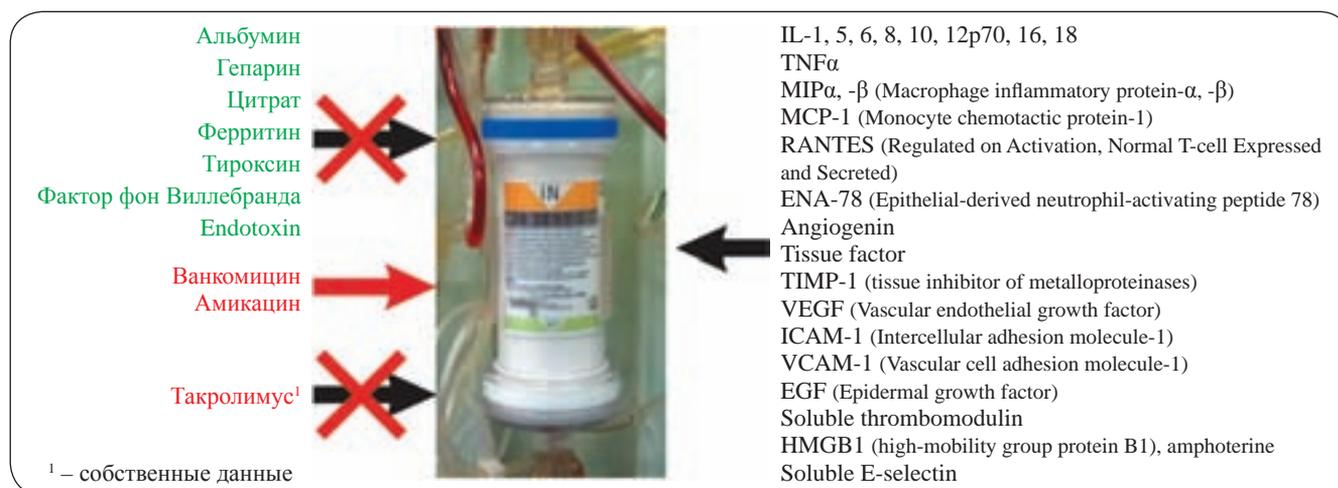


Рис. 1. Сорбционный картридж Mediasorb

Fig. 1. The Mediasorb adsorption cartridge

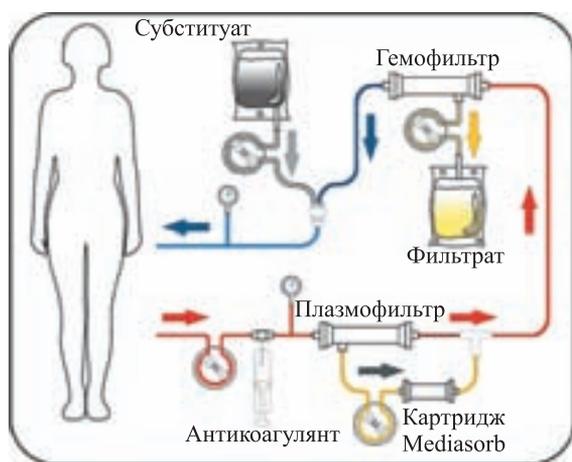


Рис. 2. Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции в комбинации с гемофильтрацией

Fig. 2. Coupled plasmafiltration and adsorption in combination with hemofiltration. The procedure scheme

Под первичной функцией понимали немедленное начало функционирования ПАТ и отсутствие потребности в диализе в послеоперационном периоде. В случае отсроченной функции ПАТ реципиентам проводили сеансы гемодиализа. Под первично не функционирующими ПАТ понимали недостаточную азотовыделительную функцию с сохранением потребности в проведении гемодиализа. Днем восстановления диуреза считали сутки, когда суточный диурез превышал 1 л.

Всем больным проводилась трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия: такролимус (стартовая доза 0,2 мг/кг/сут с последующим контролем концентрации в крови), микофенолата мофетил (2 г/сут), преднизолон (30 мг/сут) с индукцией базиликсимабом (в/в 20 мг – 0-е и 4-е сут) и метилпреднизолоном (в/в на 0, 2 и 4-е сут, суммарная доза 1,5–2 г).

При анализе различий качественных признаков использовались критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. При анализе динамики во времени показателей двух несвязанных выборок с нормальным

распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Для попарного сравнения двух несвязанных выборок применялся критерий Стьюдента с учетом однородности дисперсий. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Анализ проводился в программе SPSS v.17. Настоящее исследование было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основной группе у 16 реципиентов потребовалось проведение ГД в послеоперационном периоде. В группе сравнения – у 15. Доли больных с отсроченной и хорошей начальной функцией между группами статистически значимо не различались ( $p = 0,805$ ). Однако при анализе клинических показателей были обнаружены различия.

Различия между группами больных наилучшим образом видны на примере больных с отсроченной функцией трансплантата. Динамика креатинина представлена на рис. 3.

У больных основной группы на первые-вторые сутки после АТП начиналось снижение концентрации креатинина крови. Причем максимальный темп этого снижения был отмечен на второй неделе послеоперационного периода. Начиная со второй недели, креатинин крови у больных основной группы не превышал  $384 \pm 44,3$  мкмоль/л. У больных группы сравнения динамика была несколько иной: устойчивое снижение креатинина крови отмечено лишь на второй неделе. К концу первой недели креатинин крови в среднем составлял  $868 \pm 45,9$  мкмоль/л. Динамика концентрации мочевины крови была схожей, и различия между группами были статистически значимы –  $p = 0,001$ .

Хороший темп снижения азотемии у больных основной группы обеспечивался быстрым ростом СКФ: к концу первой недели –  $26 \pm 4,1$  мл/мин. При этом в группе сравнения СКФ составила  $11 \pm 2,6$  мл/мин (рис. 4).

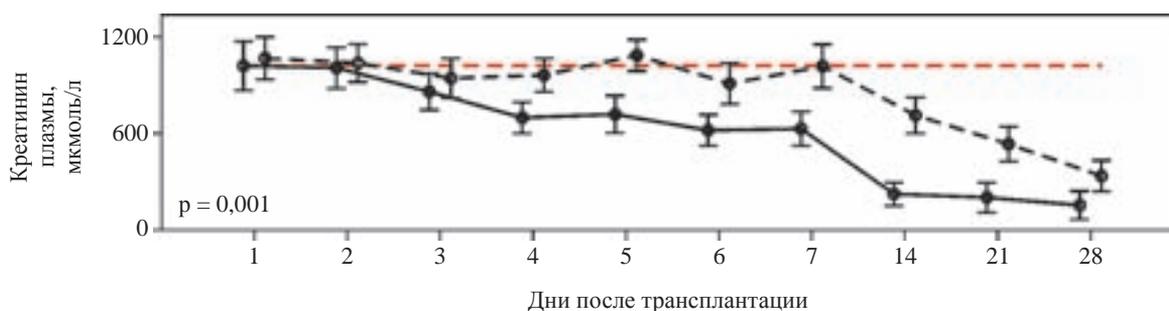


Рис. 3. Динамика концентрации креатинина крови у больных обеих групп с отсроченной функцией трансплантата

Fig. 3. Serum creatinine concentration in patients with delayed graft function

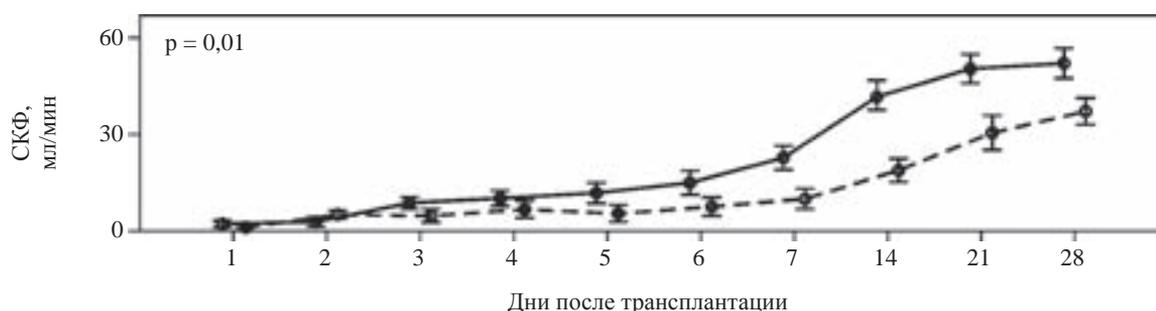


Рис. 4. Динамика СКФ у больных обеих групп с отсроченной функцией трансплантата

Fig. 4. Glomerular filtration rate in patients with delayed graft function

Водовыделительная функция восстанавливалась, как правило, в основной группе ко второй неделе, в группе сравнения – к третьей. Начиная со второй недели, различия между группами были статистически значимыми –  $p = 0,001$ .

Различия в динамике снижения креатинина и мочевины крови у больных обеих групп с хорошей начальной функцией не достигли необходимого уровня статистической значимости –  $p = 0,1$  и  $p = 0,15$  соответственно. В целом у реципиентов обеих групп наблюдалось устойчивое снижение концентрации креатинина крови. При этом у больных основной группы темп был несколько более высоким. Наибольшие различия между группами были в конце первой недели после АТП: в основной группе концентрация креатинина составила  $295 \pm 32$  мкмоль/л, а в группе сравнения –  $510 \pm 48$  мкмоль/л. Динамика концентрации мочевины крови была схожа с динамикой концентрации креатинина.

У больных основной группы с хорошей начальной функцией также наблюдался более высокий

темп восстановления СКФ. При этом различия между группами все же не достигли необходимого уровня статистической значимости –  $p = 0,06$ . Тем не менее с конца первой недели после АТП у пациентов основной группы СКФ была статистически значимо выше, чем у больных группы сравнения:  $34 \pm 7,1$  и  $25 \pm 5,2$  мл/мин соответственно –  $p = 0,001$ .

Также были проанализированы основные лабораторные показатели через 3 (табл. 2), 6 (табл. 3) и 12 мес. (табл. 4) после АТП.

В основной группе через три месяца после АТП уровни азотемии были ниже, а СКФ выше, чем у больных группы сравнения. Однако различия между группами были статистически не значимы. Тем не менее суточная протеинурия была статистически значимо ниже у больных основной группы, что может свидетельствовать о меньшей выраженности трансплантационной нефропатии.

Через 6 мес. после АТП уровень азотемии еще больше снизился. Это может свидетельствовать о том, что процесс регенерации почечной паренхимы после АТП длительный и восстановление почечной

Таблица 2

**Основные показатели у больных обеих групп через 3 месяца наблюдения**  
**The main renal graft function parameters in both groups at 3 months follow-up**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Креатинин крови, ммоль/л	$0,14 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,08$	0,17
Мочевина крови, ммоль/л	$13,2 \pm 4,8$	$14,8 \pm 3,8$	0,14
СКФ	$40,2 \pm 11,2$	$38,1 \pm 8,4$	0,4
Суточная протеинурия	$0,62 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,07$	>0,001

Таблица 3

**Основные показатели у больных обеих групп через 6 месяцев наблюдения**  
**The main renal graft function parameters in both groups at 6 months follow-up**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Креатинин крови, ммоль/л	$0,11 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,03$	0,26
Мочевина крови, ммоль/л	$11,2 \pm 3,8$	$12,4 \pm 2,8$	0,15
СКФ	$59,6 \pm 14,4$	$41,5 \pm 11,3$	0,001
Суточная протеинурия	$0,3 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,14$	0,01

Таблица 4

**Основные показатели у больных обеих групп через 12 месяцев наблюдения**  
**The main renal graft function parameters in both groups at 12 months follow-up**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Креатинин крови, ммоль/л	0,12 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,001
Мочевина крови, ммоль/л	12,1 ± 3,1	14,4 ± 4,8	0,024
СКФ	55,1 ± 12,1	40,1 ± 8,2	0,001
Суточная протеинурия	0,4 ± 0,06	0,98 ± 0,07	0,001

функции продолжается значительный период времени. При этом различия в уровне азотемии были статистически не значимы. В то время как СКФ была значимо выше, а протеинурия значимо ниже у больных основной группы.

Через год после трансплантации различия между группами стали еще более выражены: по всем анализируемым параметрам больные основной группы имели статистически значимо лучшие показатели, чем больные группы сравнения. При этом у больных обеих групп СКФ несколько снизилась, а протеинурия осталась практически на прежнем уровне.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что в результате применения СПФА может быть значительно улучшена функция почечного трансплантата за счет снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения. При этом наибольший эффект от процедуры наблюдается у больных с отсроченной функцией трансплантата – сроки восстановления почечной функции значительно сокращаются.

На большом клиническом материале доказано, что некоторые параметры могут служить прогностическими критериями долгосрочной выживаемости трансплантата [5–13], причем площадь под ROC-кривой достигает 0,86, что указывает на достаточную прогностическую ценность этих показателей. Большинство авторов сходятся во мнении, что в качестве таких критериев могут быть использованы такие простые, и что важно – неинвазивные методы, как измерение СКФ, концентрации креатинина и суточной протеинурии.

Известно, что СКФ > 60 мл/мин через год после трансплантации ассоциируется с хорошим прогнозом долгосрочной выживаемости ПАТ [14], тогда как снижение этого показателя < 30 мл/мин – с плохим [14–16]. Через год после АТП 9 больных в основной группе и лишь 2 больных группы сравнения имели СКФ > 60 мл/мин. Большая часть реципиентов имели СКФ от 60 до 30 мл/мин: 21 и 25 соответственно. Плохой прогноз для выживаемости (СКФ < 30 мл/мин) наблюдался у 3 больных основной группы и 6 больных группы сравнения.

Также прогностической ценностью может обладать значение креатинина крови, а именно – порог в 250 мкмоль/л [15]. 28 реципиентов основной группы и 22 группы сравнения имели концентрацию креатинина < 250 мкмоль/л через год после АТП. Концентрация креатинина > 250 мкмоль/л была у 5 больных основной группы и 11 – группы сравнения.

Важным нам представляется уровень суточной протеинурии. Известно, что суточная протеинурия > 0,5 г/л сопряжена с увеличением относительного риска утраты ПАТ в 4 раза. Тогда как при уровне суточной протеинурии более 3 г/сут этот риск возрастает в 19 раз [13, 17].

В основной группе 21 больной основной группы и 11 больных группы сравнения имели уровень суточной протеинурии менее 0,5 г, 11 и 20 – 0,5–1,5 г и 1 и 2 – более 1,5 г соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате применения СПФА в раннем послеоперационном периоде можно ожидать улучшения функции в долгосрочной перспективе и улучшения прогноза выживаемости трансплантата.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A.* Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15 (3): 248–256.
2. *Davenport A.* The brain and the kidney-organ cross talk and interactions. *Blood Purif.* 2008; 26 (6): 526–536.
3. *Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B.* Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 387–395.
4. *Jang HR, Rabb H.* The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol.* 2009; 130 (1): 41–50.
5. *Mohamed Ali AA, Abraham G, Mathew M et al.* Can serial eGFR, body mass index and smoking predict renal allograft survival in south Asian patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20 (6): 984–990.
6. *He X, Moore J, Shabir S et al.* Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 87 (3): 384–392.

7. *Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A et al.* Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus*. 2010; 3 (Suppl. 2). ii2–ii8.
8. *Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al.* The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57 (3): 466–475.
9. *Smith-Palmer J, Kalsekar A, Valentine W.* Influence of renal function on long-term graft survival and patient survival in renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30 (2): 235–242.
10. *Park JS, Oh IH, Lee CH et al.* The rate of decline of glomerular filtration rate is a predictor of long-term graft outcome after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45 (4): 1438–1441.
11. *Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T et al.* The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol*. 2013; 79 (3): 206–213.
12. *Talreja H, Akbari A, White CA et al.* Predicting Kidney Transplantation Outcomes Using Proteinuria Ascertain-  
ned From Spot Urine Samples Versus Timed Urine Collections. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64 (6): 962–968.
13. *Shamseddin MK, Knoll GA.* Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (7): 1786–1793.
14. *Resende L, Guerra J, Santana A et al.* First year renal function as a predictor of kidney allograft outcome. *Transplant Proc*. 2009; 41 (3): 846–848.
15. *Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P et al.* MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function // *Ren Fail*. 2008; 30 (4): 345–352.
16. *Summers DM, Johnson RJ, Allen J et al.* Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2010; 376 (9749): 1303–1311.
17. *Knoll GA.* Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54 (6): 1131–1144.

*Статья поступила в редакцию 27.03.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 27.03.2015*

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-40-45

## ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА СЕВОФЛЮРАНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

*М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, И.И. Уткина, А.В. Пинчук, Н.К. Кузнецова*  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»,  
Москва, Российская Федерация

В статье приведены протективные свойства севофлурана и пропофола при трансплантации почки. Для изучения этих свойств использовали микродиализную технологию. В исследование включены 40 пациентов. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Севофлан обладает более эффективными нефропротективными свойствами при сравнении с пропофолом.

*Ключевые слова:* ишемически-реперфузионное повреждение, анестетики, трансплантация почки.

## THE PROTECTIVE PROPERTIES OF SEVOFLURANE AT ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF TRANSPLANTED CADAVERIC KIDNEY

*M.Sh. Khubutia, S.V. Zhuravel, I.I. Utkina, A.V. Pinchuk, N.K. Kuznetsova*  
N.V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

The paper presents the renoprotective properties of sevoflurane and propofol in kidney transplantation. In order to study these properties microdialysis technology was used. The study included 40 patients. The patients were randomized in two groups. Sevoflurane had more effective renoprotective properties than propofol.

*Key words:* ischemia reperfusion injury, anesthetics, kidney transplantation.

### ВВЕДЕНИЕ

Отсроченная функция трансплантированной трупной почки (ОФТ) в раннем послеоперационном периоде вызывает необходимость проведения заместительной почечной терапии и ассоциируется со значительным снижением отдаленной выживаемости трансплантата [1]. Ишемические реперфузионные повреждения являются одной из основных причин дисфункции трансплантата. Механизм ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) клетки далек от окончательного понимания, и ни одна из общепризнанных на сегодняшний день теорий [2–5] не в состоянии полноценно описать процесс его формирования.

В ряде экспериментальных работ получены результаты, указывающие на нефропротективные свойства некоторых анестетиков [6–8]. Исходя из теоретических и экспериментальных данных, целесообразным является изучение их свойств.

Целью данного исследования являлось сравнение эффективности фармакологического preconditionирования севофлурана и пропофола для профилактики ишемически-реперфузионных повреждений нефротрансплантата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 больных. Пациенты были рандомизированы на две группы, по 20 человек в каждой, в зависимости от методики анестезии: в 1-й группе проводили ингаляционную анестезию на основе севофлурана (севофлан, Abbott Laboratories) и фентанила (Московский эндокринный завод) в сочетании с АПК; во 2-й группе – тотальную внутривенную анестезию (ТВА) на основе пропофола-липура (пропофол, B. Braun Melsungen AG) и фентанила. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, времени холодовой ишемии, времени анестезии и тяжести исходного состояния по ASA (табл. 1).

**Для корреспонденции:** Уткина Ирина Игоревна. Адрес: 129010, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 9.  
Тел. (925) 924-67-12. E-mail: irishka\_utkina@list.ru.

**For correspondence:** Utkina Irina Igorevna. Address: 3/9, B. Sukharevskaya sq., Moscow, 129010, Russian Federation.  
Tel. (925) 924-67-12. E-mail: irishka\_utkina@list.ru.

Таблица 1  
Характеристика исследуемых групп  
Characteristics of the study groups

Показатель	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 20)
Возраст, лет	49,76 ± 6,40	48,54 ± 8,00
Тяжесть состояния по МНОАР (баллы / количество пациентов)	4/20	4/20
Время холодовой ишемии (ХИ), ч	11,03 ± 3,30	10,54 ± 2,07
Время анестезии, мин	288,07 ± 34,00	265,90 ± 43,86

Примечание. МНОАР – Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов.

В операционной после катетеризации центральной вены начинали инфузию кристаллоидных растворов, ориентируясь на показатели центрального венозного давления (ЦВД), другие показатели гемодинамики и темп диуреза. При необходимости через шприцевые дозаторы Perfusor Compact (B. Braun Melsungen AG, Германия) вводили допамин 2–5 мкг/кг/мин. Дозы препаратов корректировали в зависимости от клинической ситуации.

В 1-й группе индукцию анестезии проводили фентанилом – 0,003 мг/кг, цисатракурием бензилатом – 0,15 мг/кг и дормикумом (мидазолам, F. Hoffmann-LaRoche Ltd., Франция) – 0,1 мг/кг. На этапе перфузии в этой группе анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана, стараясь поддерживать допустимую глубину анестезии. За 10 мин до реперфузии трансплантата дозу севофлурана увеличивали до 1 МАК, дозу допамина меняли для поддержания уровня среднего АД (срАД) не ниже 70 мм рт. ст. Снижение BIS до 25 Ед. считали допустимым.

Во второй группе индукцию выполняли пропофолом в дозе 1,5–2 мг/кг, фентанилом – 0,003 мг/кг и цисатракурием бензилатом – 0,15 мг/кг. После интубации трахеи анестезию поддерживали внутривенной инфузией пропофола по целевой концентрации (ИЦК) 2–5 мкг/мл. Управление целевой концентрацией пропофола проводили по фармакодинамической реакции пациента (BIS 40–60, поддержание уровня среднего АД (срАД) не ниже 70 мм рт. ст.).

Всем пациентам после реперфузии в корковое вещество нефротрансплантата имплантировали микродиализный катетер (СМА 70). В основе метода микродиализа лежит пассивная диффузия веществ по градиенту концентрации через полунепроницаемую мембрану. Катетер для микродиализа представляет собой двуполостную концентрическую полиуретановую трубочку с наружным диаметром 1 мм, конечный отдел которой представлен полунепроницаемой мембраной (стандартной длиной 10 мм). Катетер имплантируется в ткань мониторируемого органа (в нашем случае нефротранспланта-

та). Перфузионный раствор, изотоничный внеклеточной жидкости, поступает по внутренней части катетера с очень низкой скоростью (0,3 микролитра/мин) при помощи инфузионного мини-насоса (помпы). Для перфузии применяли раствор CNS perfusion fluid (СМА Microdialysis, Solna, Sweden).

При достижении жидкостью мембранного участка катетера происходит пассивный транспорт веществ из межклеточной жидкости в полость катетера по градиенту концентрации из межтканевой жидкости в полость катетера [9]. Экспресс-анализ основных клинических маркеров (глюкоза, лактат, пируват, соотношения лактат/пируват, глицерол) производили энзиматическим колориметрическим методом при помощи портативного анализатора у постели больного. Результаты показателей контролировали в 1, 2, 3, 7, 9, 12, 16 и 20-й часы периоперационного периода.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

## СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы статистика 8. Проверку нормальности распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным, рассчитывали среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывали медиану и 25–75% квартили.

Для определения значимости различий показателей при нормальном распределении между группами использовался t-критерий Стьюдента (при  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовали динамику средних величин межтканевой жидкости трансплантированной трупной почки (глюкоза, лактат, соотношение лактат/пируват, пируват и глицерол) между группами с использованием пропофола и севофлурана в качестве операционных анестетиков.

При анализе результатов исследования нами были выявлены значимые отличия в группах по следующим биохимическим показателям в диализате: лактат на 2, 7, 9, 12, 16, 20-й часы, соотношение лактат/пируват на протяжении всего периода наблюдения, глицерол на 2, 3, 7, 9, 20-й часы периоперационного периода (табл. 2–4). При исследовании динамики глюкозы и пирувата достоверных различий при сравнении двух групп не выявлено (рис. 1, 2).

Севофлуран является ингаляционным анестетиком, который широко используется для проведения общей анестезии. Он обладает гипнотическим, анальгетическим и миорелаксирующим эффектами.

Таблица 2

**Показатели соотношения лактат/пируват (СЛП) в периоперационном периоде (n = 40)**

**Ratios of lactate/pyruvate in perioperative period**

Часы / СЛП	Группа 1 (n = 20) Севоран	Группа 2 (n = 20) Пропофол	Р
1	14,36 ± 4,94*	25,25 ± 12,05*	0,008
2	12,53 ± 3,74*	22,91 ± 9,77*	0,002
3	13,37 ± 3,17*	23,37 ± 9,52*	0,008
7	12,82 ± 3,35*	24,16 ± 12,05*	0,004
9	12,01 ± 2,30*	22,25 ± 8,92*	0,0008
12	13,41 ± 3,14*	21,48 ± 7,53*	0,002
16	12,19 ± 3,29*	22,34 ± 8,18*	0,0006
20	11,95 ± 2,64*	20,43 ± 6,86*	0,0006

Примечание. \* – p ≤ 0,05 – достоверные изменения при сравнении в группах.

Таблица 3

**Показатели лактата в периоперационном периоде**

**Indicators of lactate in perioperative period**

Часы / лактат	Группа 1 (n = 20) Севоран	Группа 2 (n = 20) Пропофол	Р
1	2,28 ± 1,54	3,14 ± 1,56	0,33
2	2,45 ± 1,40*	4,66 ± 1,35*	0,01
3	2,59 ± 1,36	4,15 ± 1,28	0,07
7	2,31 ± 1,23*	4,31 ± 1,71*	0,03
9	1,99 ± 1,15*	4,73 ± 1,65*	0,02
12	1,89 ± 0,95*	4,37 ± 2,06*	0,05
16	1,87 ± 1,09*	4,80 ± 1,19*	0,02
20	2,05 ± 1,43*	4,54 ± 1,72*	0,04

Примечание. \* – p ≤ 0,05 – достоверные изменения при сравнении в группах.

Таблица 4

**Показатели глицерола в периоперационном периоде**

**Indicators of glycerol in perioperative period**

Часы / глицерол	Группа 1 (n = 20) Севоран	Группа 2 (n = 20) Пропофол	Р
1	76,09 ± 25,24	118,90 ± 32,77	0,20
2	120,83 ± 37,43*	246,58 ± 51,02*	0,02
3	170,75 ± 32,55*	341,08 ± 97,21*	0,04
7	204,00 ± 59,19*	386,33 ± 108,03*	0,03
9	242,91 ± 71,11*	456,00 ± 128,04*	0,04
12	319,25 ± 91,68	459,41 ± 217,10	0,19
16	300,58 ± 61,22	490,00 ± 112,37	0,07
20	268,16 ± 53,31*	509,16 ± 145,26*	0,006

Примечание.\* – p ≤ 0,05 – достоверные изменения при сравнении в группах.

ми. По данным литературы, нефропротективный эффект ингаляционных анестетиков, в частности севофлурана, объясняется его поликомпонентным действием на рецепторном уровне. Так, ингаляционные анестетики угнетают рецепторы возбуждения, влияя на медиаторы (серотонин, ацетилхолин и глутамат), и в то же время увеличивают активность рецепторов торможения, воздействуя на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМА) и глицин. Анестетики

воздействуют на потенциалзависимые каналы (калийный и натриевый каналы), вызывая гиперполяризацию клеток [7, 10, 11].

Ингаляционные анестетики обладают кардиопротективными свойствами. Большинство исследований в этой области посвящено изучению защитных свойств галогенсодержащих анестетиков, в частности изофлурана и севофлурана [12–14]. Применение севофлурана и изофлурана при вы-

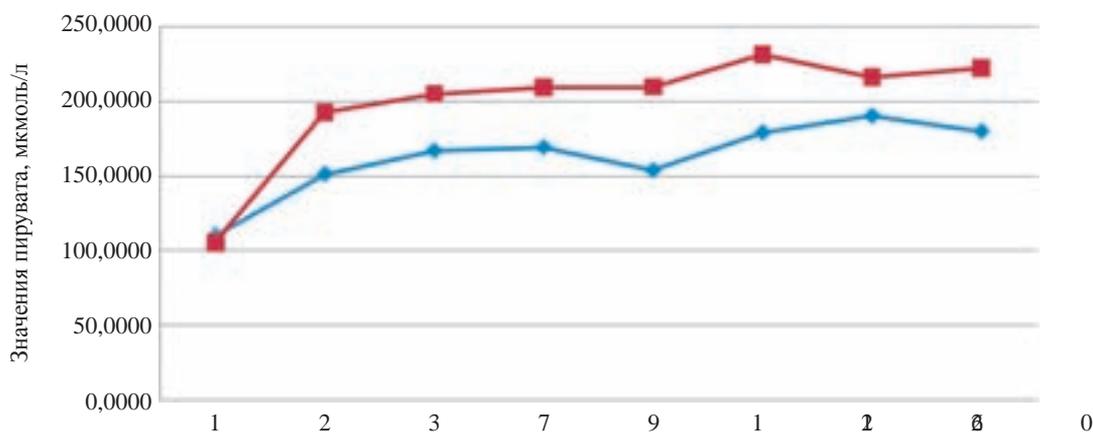


Рис. 1. Динамика пирувата в исследуемых группах в послеоперационном периоде

Fig. 1. Dynamics of pyruvate of the groups in the in perioperative period

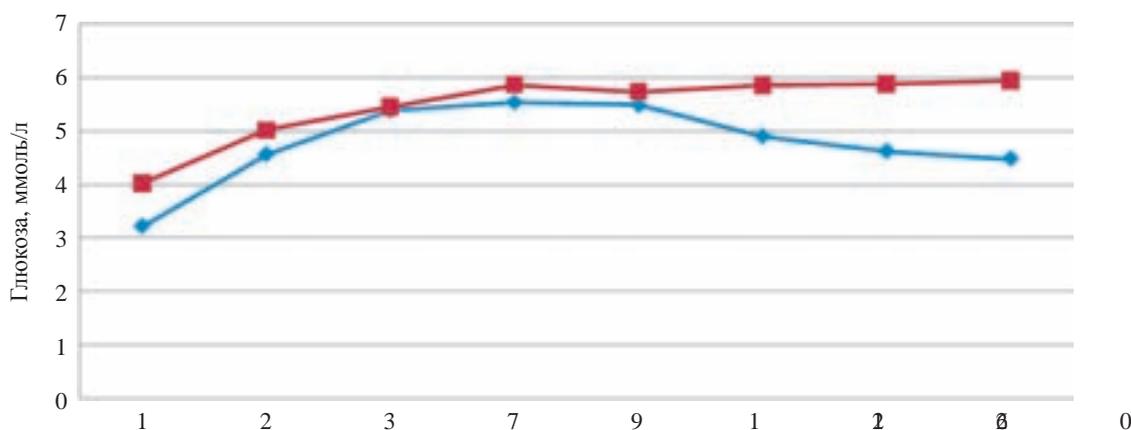


Рис. 2. Динамика глюкозы в исследуемых группах в послеоперационном периоде

Fig. 2. Dynamics of glucose of the groups in the in perioperative period

полнении операций реваскуляризации миокарда как в условиях искусственного кровообращения, так и на работающем сердце, вызывает эффект фармакологического preconditionирования и уменьшает степень ишемического повреждения миокарда. Это подтверждается не только более низким уровнем специфических маркеров повреждения миокарда, но и снижением в периоперационном периоде частоты осложнений. Ишемическое preconditionирование севофлюраном оказывает влияние и на оксигенацию тканей у больных с окклюзионными поражениями артерий нижних конечностей [15–18].

Севофлюран снижает послеоперационное увеличение уровня сывороточных трансаминаз после оперативного вмешательства на печени [19].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что к защите севофлюраном восприимчив эндотелий, являющийся ключевым компонентом всех жизненно важных органов. Механизм положительного воздействия связывают с ингибированием адгезии лейкоцитов, что, вероятно, способствует защите эндотелия [20].

Использование севофлюрана приводит к фармакологическому preconditionированию, preconditionированию и защищает даже при низких седативных концентрациях (<1 об%) [21].

По данным литературы, полученным в экспериментальных исследованиях, этот защитный эффект связывают со снижением апоптоза тубулярных клеток нефротрансплантата и регуляцией ответа на ишемически реперфузионные повреждения медиаторов клеточного сигнала, таких как гипоксия-индуцируемый фактор-1 $\alpha$  транскрипции (HIF-1 $\alpha$ , или ГИФ 1 $\alpha$ ) [22], который активирует ответ при низкой концентрации кислорода, чтобы защитить клетку от кислородного голодания.

Описаны и другие пути, которые включают влияние на трансформируемый фактор роста  $\beta$ 1 (ТФР  $\beta$ 1), который генерирует аденозин, мощную цитопротективную молекулу, через экто-5-нуклеотидазу (CD73) и сфингозин киназу и сфингозин-1-фосфат (S1P).

Севофлюран обладает противовоспалительным и антиапоптозным эффектом путем активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK),

которая приводит к росту активности митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), транслокации сигнал-регулируемой киназы 2 (ERK2) в ядро и увеличению пролиферации эпителиальных клеток в проксимальных канальцах почек [23].

Пропофол – наиболее широко применяемый внутривенный анестетик для индукции и поддержания общей анестезии. Основное действие пропофола осуществляется путем воздействия на ГАМК-рецепторы, и в недавних работах подтверждено, что воздействие на эти рецепторы позволяет индуцировать и поддерживать анестезию. Пропофол также исследовали на способность вызывать нефропротективный эффект. Так, Wang et al., используя пропофол в экспериментальной работе на крысах, получили снижение уровня мочевины и креатинина при модели ишемически-реперфузионного повреждения почки. В ряде исследований отмечены протективные свойства пропофола при ишемии головного мозга, сердца и легких [24–27].

Использование микродиализа в клинических условиях позволило изучить влияние анестетиков на профилактику ишемического и реперфузионного повреждения пересаженной трупной почки. Полученные данные в нашем исследовании свидетельствуют о более эффективном нефропротективном эффекте севофлюрана при сравнении с пропофолом.

Тяжесть ишемического повреждения трансплантата зависит от степени ишемии и лекарственно-индуцированной дисфункции почки на этапе кондиционирования донора, времени первичной и вторичной тепловой и холодовой ишемии, длительности оперативного вмешательства. Однако накопленные данные клинических и экспериментальных исследований указывают, что не только ишемические, но и реперфузионные повреждения влияют на начальную функцию нефротрансплантата. После реперфузии нефротрансплантата в большинстве случаев развивается так называемый «синдром реперфузии» [28].

«Синдром реперфузии» обусловлен неспособностью энергетической системы клеток пересаженной трупной почки утилизировать поступающий кислород и субстраты синтеза АТФ. Установлено также развитие «синдрома реперфузии» в структурах ранее ишемизированного органа в виде отека и геморагий [29, 30]. Концентрации и соотношение в диализате основных маркеров ИРП (глюкозы и ее метаболитов) отражают состояние аэробного энергетического метаболизма в нефротрансплантате. При нарушении доставки кислорода и функций митохондрий метаболизм глюкозы переключается на анаэробный путь с преимущественным синтезом лактата. Проявлениями развивающейся ишемии являются снижение концентрации глюкозы, постепенное снижение концентрации пирувата и повышение концентрации лактата. Изменения концентрации лактата и пирува-

та должны рассматриваться в контексте изменений в концентрации глюкозы и других параметров, так как они могут быть лишь проявлением уровня метаболизма или доставки субстрата (например при гиперемии), а не свидетельствовать о преобладании анаэробного гликолиза. Считаем, что использование коэффициентов, а не абсолютных концентраций глюкозы и ее метаболитов, снижает вероятность неправильной интерпретации. При этом одним из наиболее распространенных коэффициентов является соотношение между концентрациями лактата и пирувата (СЛП). При недостаточности окислительного фосфорилирования наблюдается повышение СЛП за счет увеличения концентрации лактата и/или снижения концентрации пирувата. Механическое и биохимическое повреждение нефротрансплантата, а также нарушение его энергетического гомеостаза может проявляться в нарушении целостности клеточных мембран, в ряде случаев приводящее к гибели клеток. В результате расщепления фосфолипидов мембраны образуется глицерол, концентрация которого в межклеточной жидкости и в микродиализате повышается как следствие этого процесса [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Севоран обладает более эффективными нефропротективными свойствами при сравнении с пропофолом при трансплантации трупной почки. Метод микродиализа является эффективным в оценке нефропротективных свойств разных лекарственных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Messa P, Ponticelli C, Berardinelli L. Coming back to dialysis after kidney transplant failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23; 9: 2738–2742.
2. Danobeitia JS, Djamali A, Fernandez LA. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014; 7: 16.
3. Khalid U, Bowen T, Fraser DJ, Jenkins RH. Acute kidney injury: a paradigm for miRNA regulation of the cell cycle. *Biochem Soc Trans*. 2014; 42; 4: 1219–1223.
4. Rong S, Hueper K, Kirsch T. Renal PKC- $\epsilon$  deficiency attenuates acute kidney injury and ischemic allograft injury via TNF- $\alpha$ -dependent inhibition of apoptosis and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307; 6: 718–726.
5. Cao Z, Zhang G, Wang F. Protective effects of mesenchymal stem cells with CXCR4 up-regulation in a rat renal transplantation model. *PLoS One*. 2013; 8; 12: 829–849.
6. Shokeir A, Barakat N, Hussein A. Activation of Nrf2 by ischemic preconditioning and sulforaphane in renal ischemia/reperfusion injury: a comparative experimental study. *Physiol Res*. 2015; 64 (3): 313–23. PMID: 25536319.
7. Liang Y, Li Z, Mo N. Isoflurane preconditioning ameliorates renal ischemia-reperfusion injury through anti-

- inflammatory and antiapoptotic actions in rats. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37; 10: 1599–1605.
8. Qin Z, Lv E, Zhan L. Intravenous pretreatment with emulsified isoflurane preconditioning protects kidneys against ischemia/reperfusion injury in rats. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 28–30.
  9. Хубутія МШ, Журавель СВ, Романов АА. Ранняя оценка функции почечного аллотрансплантата в периоперационном периоде методом микродиализа. *Трансплантология.* 2014; 1: 20–23. Hubutija MS, Zhuravel' SV, Romanov AA. Rannjaja ocenka funkcii pochechnogo allotransplantata v perioperacionnom periode metodom mikrodializa. *Transplantologija.* 2014; 1: 20–23.
  10. Cekauskas A, Bruns H, Manikas M. Sulforaphane decreases kidney injury after transplantation in rats: role of mitochondrial damage *Ann Transplant.* 18: 488–496.
  11. Zhou S, Jiang P, Liu L, Liu H. Protective effect of sevoflurane on hepatic ischaemia/reperfusion injury in the rat: A dose-response study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30 (10): 612–617. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283614023.
  12. Soro M, Gallego L, Silva V. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012; 29; 12: 561–569.
  13. Zhang J, Wang C, Yu S. Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling. *Sci Rep.* 2014; 4: 71–73.
  14. Bettex D, Wanner P, Bosshart M. Role of sevoflurane in organ protection during cardiac surgery in children: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20; 2: 157–165.
  15. Fudickar A, Kunath S, Voß D. Effect of ischemic and pharmacological preconditioning of lower limb muscle tissue on tissue oxygenation measured by near-infrared spectroscopy – a pilot study. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 54–57.
  16. Лихванцев ВВ, Мороз ВВ, Гребенчиков ОА. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. *Общая реаниматология.* 2012; 1: 61–66. Lihvancev VV, Moroz VV, Grebenchikov OA. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe prekoncionirovanie. *Obshchaja reanimatologija.* 2012; 1: 61–66.
  17. Мороз ВВ, Борисов КЮ, Гребенчиков ОА. Анестетическое прекондиционирование миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2013; 5: 29–35. Moroz VV, Borisov KJ, Grebenchikov OA. Anesteticheskoe prekoncionirovanie miokarda i nekotorye biohimicheskie markery serdechnoj i koronarnoj nedostatochnosti posle operacij aortokoronarnogo shuntirovanija. *Obshchaja reanimatologija.* 2013; 5: 29–35.
  18. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini J. Protection of pharmacological postconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2012; 256; 5: 837–844.
  19. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. *Anesthesiology.* 2007; 106; 2: 262–268.
  20. Swyers T, Redford D, Larson D. Volatile anesthetic-induced preconditioning. *Perfusion.* 2014; 29; 1: 10–15.
  21. Movafagh S, Crook S, Vo KJ. Regulation of Hypoxia-Inducible Factor-1a by Reactive Oxygen Species: New Developments in an Old Debate. *Cell Biochem.* 2015; 116 (5): 696–703. doi: 10.1002/jcb.25074.
  22. Bocanegra V, Gil Lorenzo AF, Cacciamani V. RhoA and MAPK signal transduction pathways regulate NHE1-dependent proximal tubule cell apoptosis after mechanical stretch. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 307; 7: 881–889.
  23. Wang H, Liu S, Wang H. The effect of propofol postconditioning on the expression of KCl co-transporter 2 in GABAergic inhibitory interneurons of acute ischemia/reperfusion injury rats *Brain Res.* 2015; 1597: 210–219. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.036.
  24. Mahajan C, Chouhan RS, Rath GP. Effect of intraoperative brain protection with propofol on postoperative cognition in patients undergoing temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *Neurol India.* 2014; 62; 3: 262–268.
  25. Jovic M, Stancic A, Nenadic D. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem.* 2012; 29; 2: 131–142.
  26. Schifilliti D, Grasso G, Conti A. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents. *CNS Drugs.* 2010; 24; 11: 893–907.
  27. Bruhl SR, Vetteth S, Rees M. Post-reperfusion syndrome during renal transplantation: a retrospective study. *Int J Med Sci.* 2012; 9; 5: 391–396.
  28. Nafar M, Sahraei Z, Salamzadeh J. Oxidative stress in kidney transplantation: causes, consequences, and potential treatment. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5; 6: 357–372.
  29. Snoeijis MG, Bijnen A, Swennen E. Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Ann Surg.* 2011; 253; 3: 598–604.
  30. Журавель СВ, Романов АА, Гончарова ИИ. Перспективы применения микродиализной технологии в клинической трансплантологии. *Высокотехнологичная медицина.* 2014; 1: 24–29. Zhuravel' SV, Romanov AA, Goncharova II. Perspektivy primenenija mikrodializnoj tehnologij v klinicheskoj transplantologii. *Vysokotekhnologichnaja medicina.* 2014; 1: 24–29.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 25.02.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-46-53

## ВЛИЯНИЕ АЛЛОГЕННЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА НА ФОРМИРОВАНИЕ ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОЧЕК

С.С. Мещерин<sup>1</sup>, Н.А. Онищенко<sup>1</sup>, О.В. Баранова<sup>2</sup>, В.И. Севастьянов<sup>1</sup>,  
П.В. Аврамов<sup>1</sup>, Д.Н. Круглов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель работы** – изучить влияние сроков внутривенного введения аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (ММСК КМ) на функциональное и морфологическое состояние почки при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения почки (ИРПП). **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 90 крысах – самцах породы Вистар. На модели ИРПП единственной почки (60 мин тепловой ишемии) выполнено 4 группы опытов: в 1-й группе – за 14 сут до ИРПП внутривенно вводили ММСК КМ в дозе  $5 \times 10^6$  клеток; во 2-й группе ММСК КМ в той же дозе вводили за 7 сут до ИРПП; в 3-й группе ММСК КМ в той же дозе вводили во время реперфузии почки после моделирования ИРПП; 4-я группа служила контролем (ИРПП без ММСК КМ). Продолжительность эксперимента – 21 сут с момента начала моделирования ИРПП. Во всех группах опытов исследовали азотовыделительную функцию почек и оценивали их гистологическое состояние в течение всего восстановительного периода. Кроме того, у крыс 1-й и 4-й групп в сыворотке крови исследовали уровень про- и противовоспалительных цитокинов и показатели фагоцитоза с помощью взвеси нежизнеспособных *St. aureus*. Достоверность различий в сравниваемых группах оценивали по критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Показано, что предварительное введение ММСК КМ (за 1–2 нед. до моделирования ИРПП) повышает противоишемическую резистентность почки, тогда как введение ММСК КМ в день моделирования ИРПП (на этапе реперфузии) усиливает процессы повреждения почки: повышает летальность, содержание креатинина и мочевины в крови и деструкцию почечной ткани по сравнению с другими группами. Из сравнительного анализа 1-й и 4-й групп животных следует, что ММСК КМ снижают уровень провоспалительных и повышают уровень противовоспалительных цитокинов, а также повышают потенциал противомикробной защиты организма. **Выводы.** Внутривенное введение ММСК КМ в организм за 1–2 нед. до моделирования ИРПП повышает резистентность почки к ишемии, снижает выраженность системной воспалительной реакции, а также опасность развития инфекционных осложнений. Однако, учитывая возможность суммации повреждающего воздействия ишемии и стрессорного воздействия адаптирующих доз ММСК КМ на ткань ишемизированной почки в реперфузионном периоде, поиск оптимальных концентраций ММСК КМ для обеспечения противоишемической резистентности почки на этапе реперфузии должен быть продолжен.

*Ключевые слова:* почка, индукционная терапия, ММСК костного мозга, ишемически-реперфузионное повреждение, экспериментальная модель, трансплантация.

**Для корреспонденции:** Мещерин Сергей Сергеевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-36. E-mail: ssergeevi4@mail.ru.

**For correspondence:** Mescherin Sergey Sergeevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (963) 644-96-36. E-mail: ssergeevi4@mail.ru.

# INFLUENCE OF BONE MARROW ALLOGENEIC MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS ON THE FORMATION OF ANTI-ISCHEMIC KIDNEY PROTECTION

S.S. Mescherin<sup>1</sup>, N.A. Onischenko<sup>1</sup>, O.V. Baranova<sup>2</sup>, V.I. Sevostianov<sup>1</sup>,  
P.V. Avramov<sup>1</sup>, D.N. Kruglov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Aim** of this work was to study the influence of intravenous injection times of bone marrow allogeneic multipotent mesenchymal stromal cells (BM MMSCs) on kidney function and morphology in modeled ischemic-reperfusion injury of kidney (IRIK). **Materials and methods.** The study was conducted on 90 male Wistar rats. On the original IRI model of a single kidney (60 min, warm ischemia) 4 groups of experiments were performed: in the first group the dose of  $5 \times 10^6$  of BM MMSCs was administered intravenously 14 days before IRIK modeling; in the second group, the same dose of BM MMSCs was administered 7 days before IRIK; in the third group, the same dose of BM MMSCs was administered during kidney reperfusion after IRIK modeling; the fourth group served as the control group (IRIK without BM MMSCs). The study duration was 21 days since the start of IRIK modeling. In all groups the nitrogen secretory function of kidneys was examined and the histological condition of kidneys during the entire recovery period was evaluated. Besides, blood of rats of the first and the fourth groups was examined for pro- and anti-inflammatory cytokine levels and phagocytosis indices using the suspension of inactivated *St. aureus*. The significance of differences in these two groups was evaluated by Student's test at  $p < 0.05$ . **Results.** It has been demonstrated that the pretreatment with BM MMSCs (1 and 2 weeks before IRIK modeling) increased the anti-ischemic resistance of kidney while the administration of BM MMSCs on the day of IRIK modeling (during reperfusion) enhanced kidney damage, characterized by increased mortality, elevated levels of urea and creatinine in blood and structural injury of renal tissue, as compared to other groups. The comparative analysis of the first and fourth groups shows that BM MMSCs decrease the levels of pro-inflammatory cytokines and increase the levels of anti-inflammatory cytokines, as well as enhance potential of antimicrobial protection. **Conclusion.** Intravenous injection of BM MMSCs 1–2 weeks prior to IRIK modeling increases the kidney resistance to ischemia, reduces the severity of the systemic inflammatory response as well as the risk of infectious complications. However, considering the possibility of the summation of the injuring influence of ischemia and the stress of the adapting doses of BM MMSCs on ischemic kidney tissue during reperfusion, the search for the optimal concentrations of BM MMSCs needs to be continued.

*Key words: kidney, induction therapy, MMSCs, bone marrow, ischemic-reperfusion injury, experimental model, transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, индукционная терапия при трансплантации органов предназначена блокировать активацию иммунного ответа в организме реципиента в раннем посттрансплантационном периоде. Для этих целей при трансплантации почки стали использовать анти тимоцитарный глобулин (АТГ) или Алемтузумаб®, индуцирующий лимфодеплецию, и препарат Базиликсимаб®, инактивирующий IL-2-рецепторы на активированных Т-лимфоцитах [1, 2]. С помощью этих препаратов удается снизить частоту возникновения эпизодов острого отторжения и улучшить раннюю функцию трансплантата. Однако при этом не устраняются действие неспецифических факторов на пересаженный орган и реактивация вирусных инфекций из-за появления в организ-

ме реципиента молекул активации врожденного иммунитета, в том числе из ишемически поврежденного органа. В связи с этим остается актуальным поиск препаратов, позволяющих устранить нежелательные эффекты неспецифических факторов, проявляющихся в раннем посттрансплантационном периоде (ишемическое повреждение трансплантата, активация вирусных инфекций, токсические эффекты иммуносупрессивных препаратов и др.).

В последние годы при трансплантации органов большое внимание стали уделять изучению роли клеток и факторов тканевого микроокружения иммунокомпетентных клеток, которые способны реализовывать свои иммунорегуляторные (иммуносупрессирующие) свойства [3]. Среди тканевых факторов микроокружения особый интерес вызыва-

ют повсеместно присутствующие периваскулярные стромальные клетки (перициты), которые по своим свойствам идентичны мультипотентным мезенхимальным стромальным клеткам костного мозга (ММСК КМ) и находятся с ними в постоянном информационном взаимодействии [4, 5].

Установлено, что ММСК КМ обладают иммуномодулирующими свойствами при воздействии факторов активации врожденного и адаптивного иммунитета [6]. Они ингибируют Т-клеточную пролиферацию и дифференцировку моноцитов в дендритные (антигенпрезентирующие) клетки, модулируют В-клеточные функции и супрессируют цитотоксические эффекты натуральных киллеров [7, 8].

Со свойствами иммуномодуляции стали связывать возможность использования ММСК КМ для индукционной терапии и предотвращения острой реакции отторжения трансплантата в эксперименте [9, 10] и в клинике [8, 11–13].

Между тем, несмотря на доказанную способность ММСК КМ модулировать иммунный ответ и снижать частоту эпизодов острого отторжения почки в раннем посттрансплантационном периоде [8, 13–16], для разработки безопасного и эффективного протокола клеточной индукционной терапии с помощью ММСК КМ необходимы дальнейшие исследования.

Целью работы явилось изучение влияния сроков внутривенного введения аллогенных ММСК КМ на функциональное и морфологическое состояние почки при экспериментальном моделировании ишемически-реперфузионного повреждения почки (ИРПП).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 90 крысах-самцах породы Вистар массой тела 190–220 г, содержащихся в виварии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России на смешанном рационе питания со свободным доступом к воде, при температуре окружающей среды 18–20 °С. При выполнении работы на животных руководствовались этическими принципами их гуманного использования в экспериментах. На 80 крысах моделировали ИРПП с внутривенным введением на разных этапах ИРПП культивированных аллогенных ММСК КМ (10 крыс). Моделирование ИРПП проводили под ингаляционным эфирным наркозом путем 60-минутной ишемии единственной почки (контрлатеральную почку удаляли) с помощью наложения лигатуры на сосудистую ножку (рис. 1).

Лабораторные животные были разбиты на 4 группы: в 1-й группе (n = 16) за 14 сут до моделирования ИРПП крысам внутривенно вводили культивированные аллогенные ММСК КМ в дозе 5 млн клеток; во 2-й группе (n = 21) ММСК КМ вводили в той же дозе за 7 сут до моделирования ИРПП;

в 3-й группе (n = 24) ММСК КМ вводили в той же дозе на этапе реперфузии ишемизированной почки; 4-я группа (n = 19) служила контролем – моделирование ИРПП без введения ММСК КМ.

Для получения культивированных ММСК КМ использовали 10 крыс-самцов породы Вистар. Под эфирным ингаляционным наркозом из костномозгового канала бедренных и большеберцовых костей забирали клетки костного мозга путем аспирации шприцем с иглой диаметром 18G, содержащим среду для забора (0,5 мл фосфатно-буферного раствора с 50 ЕД/мл гепарина и 0,25 мг/л гентамицина). Суспензию клеток КМ центрифугировали при 1500 об./мин (350g) 5 мин, осадок клеток ресуспендировали в растворе для лизиса эритроцитов (114 мМ NH<sub>4</sub>Cl, 7,5 мМ HCO<sub>3</sub>, 100 мкМ EDTA) в течение 3 мин и повторно центрифугировали. Гемолизированный супернатант удаляли, а клеточный осадок ресуспендировали в среде DMEM (ПанЭко, Россия), содержащей 10% телячью эмбриональную сыворотку (HyClone gold, USA), инсулин 0,4 мкМ и 0,25 мг/л гентамицина. Выделенные клетки представляли собой первичную культуру преимущественно мононуклеарных клеток КМ. Полученные клетки высевали в культуральные флаконы и помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор с 5% концентрацией CO<sub>2</sub> и 95% содержанием атмосферного воздуха с повышенной влажностью. Через 2 сут после выделения первичной культуры неприкрепившуюся клеточную взвесь удаляли, а оставшиеся клетки с фибробластоподобной морфологией продолжали культивировать. Замену культуральной среды на свежую осуществляли через каждые 3–4 сут. После образования 75–80% монослоя клетки однократно отмывали раствором Версена, затем снимали раствором Версена с 0,25% Трипсина, ресуспендировали в



Рис. 1. Моделирование ишемии почки путем наложения лигатуры на сосудистую ножку (этап моделирования ИРПП)

Fig. 1. Modeling kidney ischemic damage by ligation of the renal vascular pedicle (stage of IRIK modeling)

ростовой среде и разливали в новую культуральную посуду. Клеточный материал, представляющий собой прикрепившиеся к пластику распластанные фибробластоподобные клетки (мезенхимальные стромальные клетки), сохранявший популяционную активность и не содержащий погибшие клетки, считали пригодным для использования. Стромальное происхождение ММСК КМ было подтверждено иммуногистохимически в культуре путем выявления в них коллагена 1-го типа с помощью кроличьих моноклональных антител («Имтэк»).

Для эксперимента использовали ММСК КМ 1 и 2 пассажа с внутривенным введением однократной дозы, содержащей  $5 \times 10^6$  клеток.

Для объективной оценки влияния аллогенных ММСК КМ на формирование противоишемической резистентности почек на модели ИРПП на 1, 3, 5, 10, 15 и 21-е сут измеряли уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови и проводили гистологическое исследование препаратов почек после окрашивания гематоксилином и эозином. На этих же животных (в 1-й и 4-й группах опытов) оценивали динамику системной воспалительной реакции и уровень противоинфекционной резистентности крыс. Для этого в сыворотке крови измеряли уровень про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , INF $\gamma$ , IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ ) и определяли фагоцитарную активность нейтрофилов. Содержание цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Diamed (Швейцария) в соответствии с протоколом производителя, прилагаемым к наборам. Подсчет результатов содержания цитокинов в пробах сыворотки крови проводили на планшетном фотометре Picon (Россия) при длине волны 450 нм. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови определяли стандартным методом с использованием убитой взвеси *St. aureus*, подсчитывая количество фагоцитирующих клеток на 100 нейтрофилов (фа-

гоцитарный индекс %) и количество микробных тел, поглощенных в среднем одним нейтрофилом (фагоцитарное число). Рассчитывали абсолютный фагоцитарный показатель. Достоверность различий в сравниваемых группах определяли по критерию Стьюдента, при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех 4 экспериментальных группах при моделировании 60 минутной ишемии имела место гибель животных (табл. 1), частота возникновения которой зависела от срока введения ММСК КМ. В 1-й и 2-й группах, в которых ММСК КМ вводили до моделирования ИРПП, гибель животных происходила в первые двое суток от начала эксперимента и не превышала 6,2%, в то время как в контрольной 4-й группе гибель животных (10,5%) наступала на 3-и и 4-е сут.

Наибольшую гибель животных (37%) наблюдали в 3-й группе, где ММСК КМ вводили на этапе реперфузии, то есть сразу после 60-минутной тепловой ишемии. Более того, гибель животных наблюдали и на первые двое суток после моделирования ИРПП (аналогично 1-й и 2-й группам), и на 3–4-е сут, как для контрольной 4-й группы).

На рис. 2 представлены динамика концентрации креатинина (а) и мочевины (б) в сыворотке крови крыс после моделирования 60-минутной ишемии единственной почки на протяжении 16 сут.

Максимальных значений уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови животных в 1, 2 и 4-й группах достигал на 1-е сут от начала эксперимента, тогда как в 3-й группе – на 3-и сут с достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокими значениями показателей (креатинин  $543 \pm 15$  мкмоль/л; мочевина  $79,3 \pm 3,1$  ммоль/л) по сравнению с остальными группами животных. Максимальные изменения показателей (на 1-е сут эксперимента) в этих группах составили: в 4-й группе (контроль) – креатинин  $408 \pm 20$  мкмоль/л; мочевина  $65 \pm 5,1$  ммоль/л;

Таблица 1

### Гибель животных при моделировании ИРПП в разных группах в зависимости от срока внутривенного введения аллогенных ММСК КМ

#### Animal mortality in IRIK modeling in different groups depending on the time after BM MMSCs intravenous injection

Группа опытов	Общее количество животных	Количество погибших животных	Сроки гибели (сутки после ИРПП)
1. Введение ММСК КМ за 14 сут до ИРПП	16	1 (6,2%)	1
2. Введение ММСК КМ за 7 сут до ИРПП	21	1 (4,5%)	2
3. Введение ММСК КМ на этапе реперфузии	24	9 (37,5%)	1-е сутки – 2 2-е сутки – 3 3-и сутки – 2 4-е сутки – 2
4. Контроль (моделирование ИРПП без введения ММСК КМ)	19	2 (10,5%)	3-и сутки – 1 4-е сутки – 1
Всего	80	13 (16,2%)	

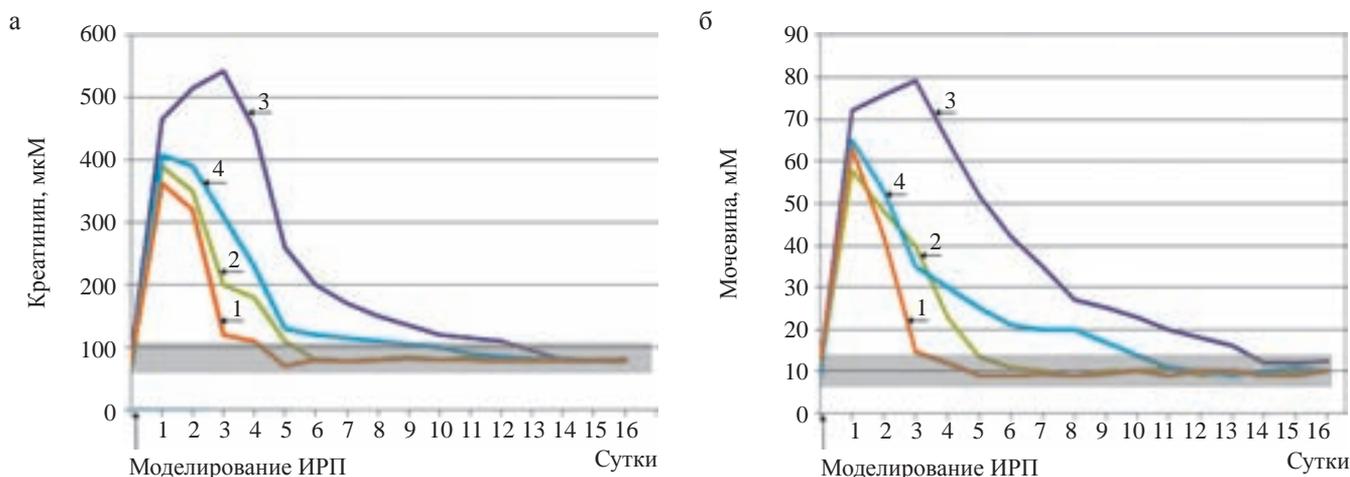


Рис. 2. Изменения показателей азотовыделительной функции почек в сыворотке крови крыс после моделирования ИРПП почки (ишемия единственной почки 60 мин): а – динамика креатинина в мкмоль/л; б – динамика мочевины в ммоль/л. 1 – введение ММСК КМ за 14 сут до ИРПП; 2 – введение ММСК КМ за 7 сут до ИРПП; 3 – введение ММСК КМ на этапе реперфузии моделирования ИРПП; 4 – контроль, моделирование ИРПП без введения ММСК КМ. Физиологические значения этих показателей для крыс: креатинин 68–104 мкмоль/л, мочевина 8–14 ммоль/л (17)

Fig. 2. Changes of values of nitrogen excretion renal function in the blood serum of rats after modeling IRPK (single kidney ischemia, 60 minutes): а – dynamics of creatinine in μmol/l; б – dynamics of urea in mmol/l. 1 – injection of BM MMSCs 14 days before IRPK; 2 – injection of BM MMSCs 7 days before IRPK; 3 – injection of BM MMSCs at reperfusion stage of modeling IRPK; 4 – control, modeling IRPK without introducing BM MMSCs. Physiological values of these parameters for rats: creatinine of 68–104 μmol/l, urea of 8–14 mmol/l (17)

в 1-й и 2-й группах – креатинин  $363 \pm 15$  и  $390 \pm 25$  мкмоль/л соответственно; мочевина –  $63,5 \pm 5,3$  и  $58 \pm 4,5$  ммоль/л соответственно. Различия показателей в 1-й и 2-й группе по сравнению с контролем были недостоверны ( $p > 0,05$ ) за исключением значений креатинина в 1-й группе опытов, где ММСК КМ вводили за 14 сут до моделирования ИРПП. После достижения максимальных значений концентраций креатинина и мочевины наблюдали дальнейшие различия в динамике восстановления азотовыделительной функции почки в 4 исследуемых группах (рис. 2). В 1-й и во 2-й группах показатели креатинина и мочевины в сыворотке крови животных к 5-м сут моделирования ИРПП были в пределах нормы или близки к значениям верхней границы нормы (в 1-й группе –  $71 \pm 3,0$  мкмоль/л и  $10,7 \pm 3,2$  ммоль/л, во 2-й группе  $100 \pm 8$  мкмоль/л и  $14,5 \pm 4,3$  ммоль/л, соответственно).

В 3-й и 4-й группах значения этих показателей приходили в норму только на 10-е и 15-е сут после моделирования ИРПП.

На рис. 3 приведены результаты сравнительного гистологического анализа морфологического состояния почек на 5-е сут после моделирования ИРПП при различных сроках введения ММСК КМ. Признаки повреждения канальцев и явления воспалительной инфильтрации почечной ткани имеют место во всех 4 группах. Однако где ММСК КМ вводили за 14 и 7 сут до моделирования ИРПП (1-я и 2-я группы животных), преобладают явления дистрофии канальцевого эпителия (рис. 3, а, б), а для

3-й и 4-й групп были резко выражены явления канальцевого некроза (рис. 3, в, г).

Из результатов сравнительной оценки функционального и морфологического состояния почек в 4 группах опытов следует, что, с одной стороны, аллогенные ММСК КМ при предварительном введении в организм за 1–2 нед. оказывают положительное влияние на противоишемическую резистентность почечной ткани: происходит более быстрое восстановление азотовыделительной функции, и отсутствуют признаки канальцевого некроза ишемизированной почки по сравнению с 3-й и 4-й группами. Можно предположить, что этот эффект достигается за счет присущих ММСК КМ свойств адаптогенов [18], которые заблаговременно (в нормальных до ишемических условиях) формируют повышение резистентности клеток и тканей различных органов к действию неблагоприятных факторов.

С другой стороны, выявление достоверно большего количества погибших животных в 3-й группе (введение ММСК КМ в момент реперфузии после воздействия ишемического фактора) сопровождалось более тяжелыми функциональными и морфологическими нарушениями почки, и это, скорее всего, было обусловлено суммацией стрессорного воздействия ишемического фактора и аллогенных ММСК КМ, реализация адаптирующего действия которых осуществлялась уже при отсутствии энергетических резервов в ишемизированной почке. По-видимому, в таких условиях должна быть другая оптимальная концентрация аллогенных

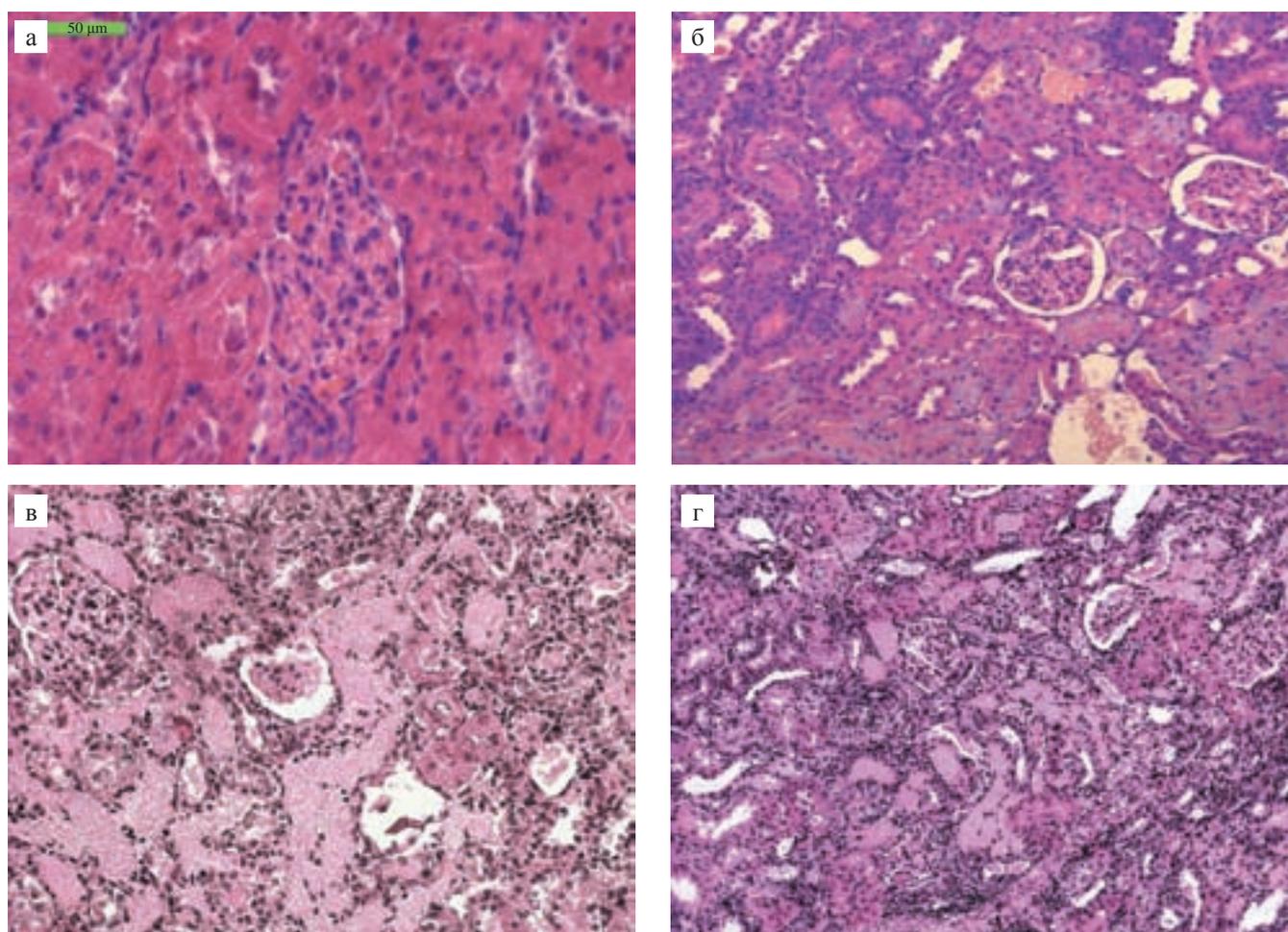


Рис. 3. Гистологическое состояние почек крыс на 5-е сут после моделирования ИРПП (60 мин тепловой ишемии единственной почки).  $\times 200$ : а – введение ММСК КМ за 14 сут до ИРПП; б – введение ММСК КМ за 7 сут до ИРПП; в – введение ММСК КМ на стадии реперфузии ИРПП; г – ИРПП без введения ММСК КМ (контроль)

Fig. 3. Histology of the rat kidneys on the day 5 after IRIK modeling (60 minutes of warm ischemia of single kidney).  $\times 200$ : а – injection of BM MMSCs 14 days before IRIK; б – injection of BM MMSCs 7 days prior to IRIK; в – injection of BM MMSCs at reperfusion stage of IRIK; г – IRIK without BM MMSCs injection (control)

ММСК КМ, которая смогла бы повысить противоишемическую резистентность почки. Однако поиск такой дозы должен быть продолжен.

Для 1-й группы животных были проведены дополнительные исследования по влиянию аллогенных ММСК КМ на неспецифические показатели иммунитета (содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, фагоцитарный индекс и абсолютный фагоцитарный показатель нейтрофилов крови). Оказалось, у животных с введением ММСК КМ за 14 сут до моделирования ИРПП наступает и более длительно сохраняется снижение выраженности системной воспалительной реакции в организме по сравнению с контролем (4-я группа). На 10-е сут после моделирования ИРПП происходит динамическое снижение уровня провоспалительных цитокинов ( $IL-1\beta$ ,  $INF\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ) и повышение уровня противовоспалительных цитокинов ( $IL-10$ ,  $IL-4$ ,  $TGF\beta$ ) в сыворотке крови животных (рис. 4, а, б).

По-видимому, снижение выраженности системной воспалительной реакции в организме способствует созданию более благоприятных условий для нормализации функции почки в ранние сроки как после моделирования ИРПП, так и в раннем посттрансплантационном периоде. Действительно, установлено снижение токсичности циклоспорина А и возможность снижения его дозы при проведении иммуносупрессии после трансплантации почки на фоне применения ММСК КМ [13].

Изучение фагоцитарного индекса и абсолютного фагоцитарного показателя в опытах с внутривенным введением ММСК КМ и моделированием ИРПП показало (табл. 2), что введение ММСК КМ за 7–14 сут до моделирования ИРПП способствует повышению неспецифической противоишемической резистентности организма по сравнению с контролем.

Повышение противоишемической резистентности сохраняется у крыс, по нашим наблюдениям, не менее 7 мес. от срока введения ММСК КМ.

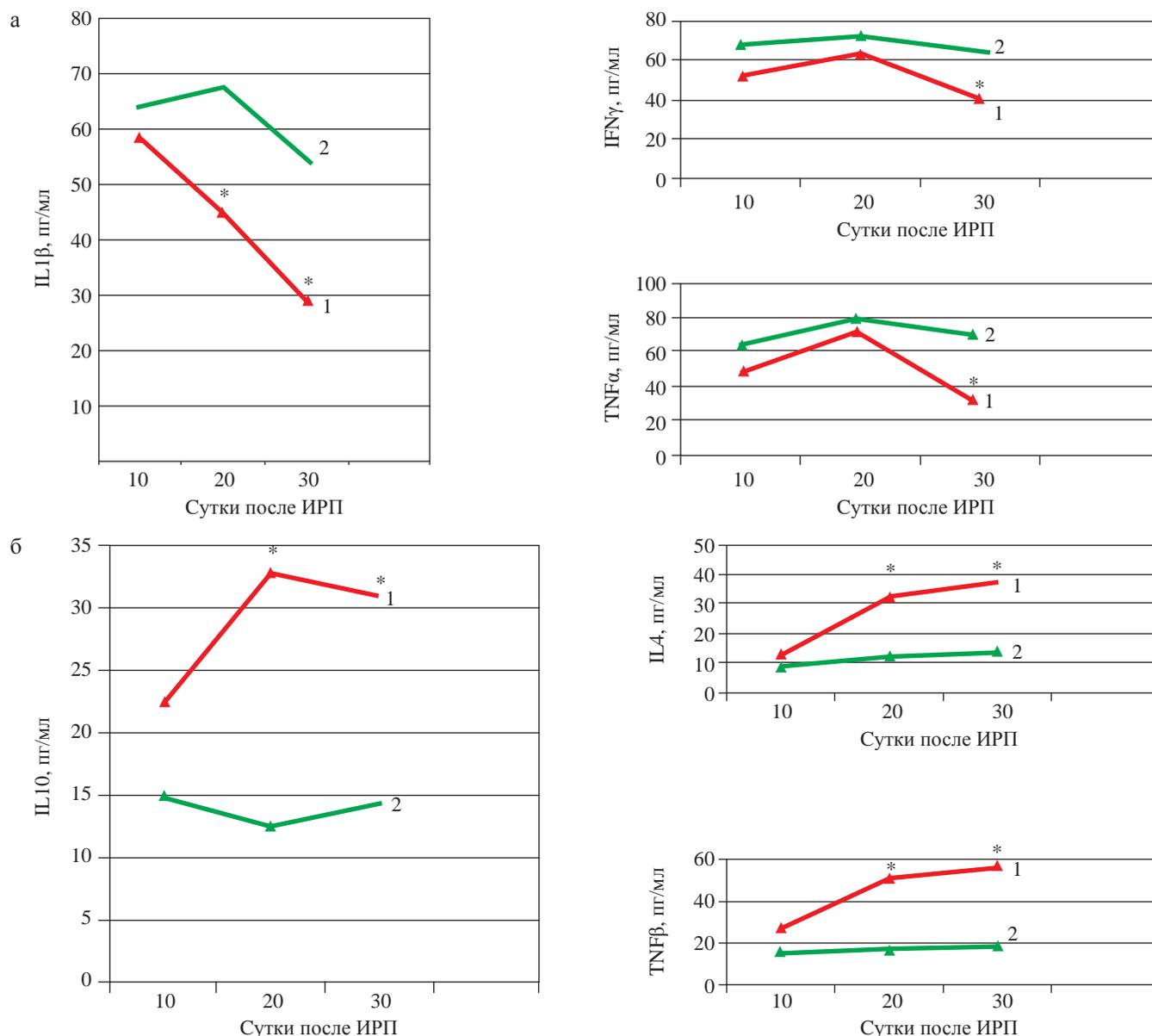


Рис. 4. Динамика провоспалительных (а) и противовоспалительных (б) цитокинов в сыворотке крови у крыс с моделированием ИРП почки (60 мин тепловой ишемии единственной почки): 1 – введение ММСК КМ за 14 дней до ИРП; 2 – ИРП без введения ММСК КМ (контроль). \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Fig. 4. Dynamics of proinflammatory (a) and antiinflammatory (б) cytokines in the blood serum in rats with IRIK modeling (60 minutes of warm ischemia of single kidney): 1 – injection of BM MMSCs 14 days prior to IRIK; 2 – IRIK without the introduction of BM MMSCs (control). \* –  $p < 0.05$  as compared to the control

Таблица 2

**Результаты измерения фагоцитарного индекса и абсолютного фагоцитарного показателя в опытах с моделированием ИРП и введением ММСК КМ**

**The results of the measurement of phagocytic index and absolute phagocytic index in experiments with modeling of IRIK and injection of BM MMSCs**

Показатели	Группы опытов	Исследуемые сроки после моделирования ИРП	
		На 7–10-е сут	На 21-е сут
Фагоцитарный индекс (%) у здоровых крыс 60–70%	1	65–77	75–80
	2	62–72	74–80
	3	48–58	70–75
	4	45–59	50–60
Абсолютный фагоцитарный показатель (кол-во микробных тел /10 <sup>9</sup> л) у здоровых крыс 16 632–20 316	1	22 665–25 336	22 570–26 310
	2	20 145–24 342	20 748–25 267
	3	11 123–13 724	18 248–22 436
	4	11 207–14 600	16 715–19 227

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительное введение ММСК КМ за одну-две недели до моделирования 60-минутной ишемии единственной почки повышает противоишемическую резистентность почечной ткани и способствует более раннему восстановлению ее структуры и функции. Кроме того, этот метод снижает выраженность системной воспалительной реакции и повышает потенциал противомикробной защиты организма клетками системы врожденного иммунитета (нейтрофилами). Однако введение ММСК КМ сразу после моделирования ИРПП (на этапе реперфузии) усиливает процессы повреждения почки: повышает летальность животных, уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови на 1–3-и сут, а также выраженность и длительность канальцевого некроза в почечной ткани.

Учитывая вышеизложенное, необходимо продолжить поиск оптимальной дозы ММСК КМ для обеспечения максимально возможной противоишемической резистентности почки при использовании ММСК КМ в реперфузионном периоде.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchter M. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplanted patients, receiving MMF-containing triple therapy. *Am. J. Transplant.* 2002; 2 (1): 48–56.
2. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S. INTAC Study Group. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (20): 1909–1919.
3. Dugast AS, Vanhove B. Immune regulation by non-lymphoid cells in transplantation. *Clin. Exp. Immunol.* 2009 Apr; 156 (1): 25–34.
4. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS et al. Perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell, Stem cell.* 2008; 3: 301–313.
5. Caplan AI. All MSC are pericytes? *Cell, Stem cell.* 2008; 3: 229–230.
6. Aggarwal S, Pittenger R. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005; 105: 1815–1822.
7. Климович ИБ. Стволовые клетки как иммуномодуляторы при использовании клеточных технологий. *Клеточные технологии для регенеративной медицины / Под ред. Г.П. Пинаева, М.С. Богдановой, А.М. Кольцовой.* СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2011; 62–86. Klimovich VB. Stem cells as immunomodulators at using of cellular technology. *Cellular technology for regenerative medicine* (ed. G.P. Pinaev, M.S. Bogdanova, A.M. Koltsova). SPb.: Publishing House of Polytechnical University, 2011; 62–86.
8. Hoogduijn MJ, Popp FC, Grohnert A et al. MISOT Study Group. Advancement of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation (MISOT). *Transplantation.* 2010; 90 (2): 124–126.
9. Cao Z, Zhang G, Wang F, Liu H, Liu L, Han Y et al. Protective effects of mesenchymal stem cells with CXCR4 up-regulation in rat renal transplantation model. *PLoS One.* 2013 Dec; 8 (12): e82949.
10. Baulier E, Favreau F, Le Corf A, Jayle C, Schneider F, Goujon JM et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells prevent fibrosis and preserve renal function in a preclinical porcine model of kidney transplantation. *Stem Cells Transpl. Med.* 2014 Jul; 3 (7): 809–820.
11. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Mar; 307 (11): 1169–1177.
12. Lee H, Park JB, Lee S, Baek S, Kim H, Kim SJ. Intraosseous injection of donor mesenchymal stem cell (MSC) into the bone marrow in living donor kidney transplantation; pilot study. *J. Transpl. Med.* 2013 Apr; 11: 96.
13. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation.* 2013 Jan; 95 (1): 161–168.
14. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Inrona M, Todeschini M, Cavinato RA et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl. Int.* 2013 Sep; 26 (9): 867–878.
15. Franquesa M, Hoogduijn MI, Baan CC. The impact of mesenchymal stem cell therapy in transplant rejection and tolerans. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Aug; 17 (4): 355–361.
16. Casiraghi F, Perico N, Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells to promote solid organ transplantation tolerans. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Feb; 18 (1): 51–58.
17. Ананич ИВ, Дерхо МА, Концевая СЮ. Биохимические показатели крови у крыс. *Успехи современного естествознания.* 2013; 9: 29. Ananich IV, Derho MA, Kontsevaya SJu. Biochemical indices of rat blood. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya.* 2013; 9: 29.
18. Люндуп АВ. Применение мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для коррекции фиброзирующего повреждения печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011: 26. Lyundup AV. Primene-nie mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok kostnogo mozga dlja korrekcii fibrozirujushchego povrezhdenija pecheni: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2011: 26.

Статья поступила в редакцию 30.06.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 30.06.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-54-62

# АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ КЛАПАНОСОХРАНЯЮЩИХ И КЛАПАНОЗАМЕЩАЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

С.А. Ковалев<sup>1, 2</sup>, Д.В. Грязнов<sup>1, 2</sup>, А.И. Жданов<sup>2</sup>, А.Л. Лавренов<sup>2</sup>, А.В. Булынин<sup>1, 2</sup>,  
В.В. Виноградская<sup>1</sup>, Е.Ю. Лункашу<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**Цель.** Оценить госпитальные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана, сравнить эффективность клапаносохраняющих и клапанозамещающих методик, выявить факторы, влияющие на летальность и частоту реопераций. **Материалы и методы.** 31 оперированный пациент с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана. Пациенты были разделены на 2 группы. В группе 1 (14 человек) были выполнены реконструкции трикуспидального клапана, в группе 2 (17 человек) произведены операции протезирования трикуспидального клапана. Были изучены демографические, клинические, микробиологические и эхокардиографические показатели. Применены методы сравнительного анализа, метод Каплана–Майера, построена модель рисков Кокса. **Результаты.** Наиболее частым осложнением госпитального периода явилась атриовентрикулярная блокада (17,7% случаев в группе 2). В группе 1 данный тип осложнений не возникал. Госпитальная летальность в группе 1 составила 7,14%, а в группе 2 отсутствовала. В отдаленном периоде в общей когорте и в группах зарегистрировано значимое снижение функционального класса недостаточности. В группе 1 в отдаленном периоде выявлена меньшая выраженность сердечной недостаточности, чем в группе 2. Достоверных различий по выраженности трикуспидальной регургитации между группами не выявлено. За 7 лет наблюдения в группе 1 не зарегистрировано случаев отдаленной летальности. Накопительная выживаемость в группе 2 в срок 60 мес. составила  $67,3 \pm 16,2\%$ . В группе 1 проведения повторных операций не потребовалось. В группе 2 свобода от реопераций в срок 60 мес. составила  $70,9 \pm 15,3\%$ . При оценке риска послеоперационного летального исхода выявлено значимое влияние фактора «сочетанное вмешательство». При изучении факторов риска реопераций выявлено существенное влияние фактора «протезный ИЭ». **Заключение.** Клапаносохраняющие и клапанозамещающие методики хирургического лечения инфекционного эндокардита трикуспидального клапана позволяют достичь удовлетворительных госпитальных и отдаленных результатов. Использование реконструкций трикуспидального клапана дало возможность снизить риск послеоперационных нарушений атриовентрикулярной проводимости. В отдаленном периоде реконструкции трикуспидального клапана обеспечили меньшую выраженность сердечной недостаточности, а также лучшие показатели выживаемости и свободы от реопераций в отдаленном периоде. Основными факторами риска неблагоприятных исходов при хирургическом лечении инфекционного эндокардита трикуспидального клапана явились сочетанное вмешательство и протезный эндокардит.

*Ключевые слова:* инфекционный эндокардит трикуспидального клапана; хирургическое лечение; реконструкция трикуспидального клапана; протезирование трикуспидального клапана; госпитальные и отдаленные результаты; факторы риска.

**Для корреспонденции:** Грязнов Дмитрий Владимирович. Адрес: 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151/1. Тел.: (910) 240-09-99; (473) 257-97-26. E-mail: dgryaznov@hotmail.com; dvgyaznov@vrngmu.ru.

**For correspondence:** Griaznov Dmitry Vladimirovich. Address: Moskovsky Prospekt, 151/1, Voronezh, 394066, Russian Federation. Tel.: (910) 240-09-99; (473) 257-97-26. E-mail: dgryaznov@hotmail.com; dvgyaznov@vrngmu.ru.

# THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF TRICUSPID VALVE INFECTIVE ENDOCARDITIS USING VALVE REPAIR AND VALVE REPLACEMENT OPERATIONS

S.A. Kovalev<sup>1, 2</sup>, D.V. Griaznov<sup>1, 2</sup>, A.I. Zhdanov<sup>2</sup>, A.L. Lavrenov<sup>2</sup>, A.V. Bulynin<sup>1, 2</sup>, V.V. Vinogradskaya<sup>1</sup>, E.Y. Lunkashu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, Voronezh, Russian Federation

<sup>2</sup> Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**Aim.** To evaluate in-hospital and long-term results of surgical treatment of patients with infective endocarditis of the tricuspid valve, to compare the effectiveness of valve repair and valve replacement techniques, and to identify risk factors of mortality and reoperations. **Materials and methods.** 31 surgical patients with tricuspid valve infective endocarditis were evaluated. Patients were divided into 2 groups. In Group 1 (n = 14) repairs of the tricuspid valve were performed, in Group 2 (n = 17) patients had undergone tricuspid valve replacements. Epidemiological, clinical, microbiological and echocardiographic data were studied. Methods of comparative analysis, the Kaplan–Meier method, and Cox risk models were applied. **Results.** The most common complication of in-hospital stay was atrioventricular block (17.7% of cases in Group 2). In Group 1, this type of complication was not found. Hospital mortality was 7.14% in Group 1, and 0% in Group 2. Long-term results have shown the significant reduction of heart failure in general cohort and in both groups. In Group 1 the severity of heart failure in the long term was less than in Group 2. No significant differences in the severity of tricuspid regurgitation were found between the groups. In 7-year follow up no cases of death were registered in Group 1. Cumulative survival rate in Group 2 within 60 months was  $67.3 \pm 16.2\%$ . No reoperations were performed in patients from Group 1. In Group 2, the freedom from reoperation within 60 months was  $70.9 \pm 15.3\%$ . Combined intervention was found as predictor of postoperative mortality. Prosthetic valve endocarditis was identified as risk factor for reoperation. **Conclusion.** Valve repair and valve replacement techniques of surgical treatment of tricuspid valve endocarditis can provide satisfactory hospital and long-term results. Tricuspid valve repair techniques allowed reducing the incidence of postoperative atrioventricular block. In the long-term, patients after tricuspid valve repair have shown less severity of heart failure as well as better rates of survival and freedom from reoperation. Combined intervention and prosthetic endocarditis were found to be main risk factors for adverse outcome.

*Key words:* tricuspid valve endocarditis, surgery, tricuspid valve repair; tricuspid valve replacement, in-hospital and long-term results, risk factors.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) с массивным поражением трикуспидального клапана (ТК) является тяжелым заболеванием, определяющим необходимость совместной или последовательной работы целого ряда специалистов, включая терапевтов, инфекционистов, кардиологов, пульмонологов, наркологов, кардиохирургов, врачей интенсивной терапии и других [1, 2].

В разных регионах заболевание с локализацией инфекции на клапанах правых отделов сердца встречается в интервале от 5 до 15% всех случаев ИЭ [3, 4]. Говоря об эпидемиологии ИЭТК, необходимо учесть, что одним из основных этиопатогенетических факторов формирования болезни является внутривенная наркомания, а ее распространенность неодинакова в разных регионах [5–7]. Другими причинами формирования ИЭТК являются ВПС, длительно стоящие венозные катетеры и электроды имплантируемых устройств, а также внутрисосудистые манипуляции [8, 9]. Для ИЭТК характерен более молодой средний возраст пациентов [2, 10].

Наиболее частым осложнением заболевания являются септические эмболии малого круга кровообращения с формированием тяжелых рецидивирующих деструктивных пневмоний [11, 12]. В целом в сравнении с ИЭ левых камер сердца ИЭ правых камер имеет несколько более благоприятное течение со значительным процентом больных, поддающихся медикаментозной терапии (до 75%) и с меньшими ранними показателями летальности [13, 14]. В то же время социальные особенности данного контингента больных определяют высокую частоту рецидивов заболевания с формированием тяжелой сердечно-легочной и полиорганной недостаточности. Последняя нередко усугубляется сопутствующей патологией, такой как вирусные гепатиты и ВИЧ [15–17]. В Воронежской области количество оперированных пациентов с ИЭТК колеблется вокруг 10% от всех оперированных больных с ИЭ [18].

Хирургия ИЭТК насчитывает более чем 60-летнюю историю развития. Но если в хирургии ИЭ левых камер сердца уже к 80-м годам прошлого века была подтверждена необходимость и эффектив-

ность ранних хирургических вмешательств на фоне активного инфекционного процесса, то в случаях ИЭТК выбор хирургического лечения на сегодня является более избирательным [19–21]. Пути хирургического решения проблемы включают 3 основных варианта: вальвэктомия, протезирование и реконструкцию ТК. Выбор метода вальвэктомии осложняется наличием выраженной сердечной недостаточности и необходимостью повторной операции в случае ремиссии наркомании [19, 22]. Отдаленные результаты операций протезирования трикуспидального клапана недостаточно благоприятны, что связано с низкой скоростью кровотока в правых отделах сердца и склонностью к тромбозу, структурной и неструктурной детериорации искусственных клапанов [23]. В течение ряда лет многие авторы, учитывая высокий риск тромботических, геморрагических и инфекционных осложнений, а также высокую вероятность реоперации в относительно ранний срок у данной категории больных, указывали на преимущества использования биопротезов при ИЭ ТК. Однако в последние годы накоплена информация о близких госпитальных и отдаленных результатах как при биологическом, так и при механическом протезировании [19, 24]. Учитывая данные особенности, многими авторами обоснована целесообразность более широкого применения методик реконструкции ТК [13, 23, 25]. К сожалению, единственно оптимальной хирургической тактики при ИЭ ТК не существует. Так, с одной стороны, реконструкция ТК в некоторых случаях технически невыполнима, например, при объемном поражении ТК, с другой стороны, выполненная пластика ТК характеризуется значительной вариабельностью исходов и осложнений [12, 17].

**Цель исследования:** оценить госпитальные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана и сравнить эффективность клапаносохраняющих и клапанозамещающих методов при данной патологии, а также выявить факторы, влияющие на летальность и частоту реопераций.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2007 г. по март 2015 г. был последовательно прооперирован 31 пациент с ИЭ трикуспидального клапана. Тип исследования: ретроспективное когортное. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным из группы 1 (14 человек) были выполнены реконструкции ТК, группу 2 составили 17 человек, которым произведены операции протезирования ТК механическими и биологическими протезами. Показаниями к операции служили: тяжелая прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность на фоне рецидивирующих эмболических эпизодов и пневмоний, а также неэффективная

антимикробная терапия с прогрессированием инфекции [2, 13, 19]. Таким образом, хирургическому лечению подвергались лишь пациенты с ИЭ ТК в очень тяжелом состоянии.

Для оценки результатов хирургического лечения был изучен ряд факторов:

- демографические (пол, возраст пациентов);
- клинические (клапанный или протезный ИЭ, острое или подострое течение заболевания, функциональный класс NYHA (ФК), наличие других пораженных клапанов, сочетанной патологии, наркомании, пневмоний, полиорганной недостаточности);
- микробиологические (данные посевов крови, состав гемокультуры);
- эхокардиографические (ЭхоКГ): наличие и размер вегетаций, степень регургитации на ТК (ТР), наличие легочной гипертензии (ЛГ);
- хирургические (время искусственного кровообращения).

Начальной точкой исследования считали время поступления в стационар, конечной – максимальный срок отдаленного наблюдения (84 мес., или 7 лет).

Статистический анализ проводился при помощи программных пакетов Microsoft Office 10 Professional Plus Excel и IBM SPSS Statistics 22.0. Проверка нормальности распределения производилась при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением указано среднее арифметическое (M) с вычислением стандартного отклонения (SD). Для признаков с распределением, отличным от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR, 25–75% квартили). Сравнения двух групп с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения двух групп с несимметричным распределением использовали непараметрический критерий Уилкоксона–Манна–Уитни. Вероятность распределения изучаемых факторов в группах оценивали, рассчитывая отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал. Показатели кумулятивной выживаемости и свободы от реопераций рассчитывали с помощью метода Каплана–Майера с оценкой значимости различий между группами с применением лог-рангового критерия Мантела–Кокса. Для выявления факторов риска летальности и реопераций была использована модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом относительных рисков и их доверительных интервалов. Критическим уровнем значимости считали  $p \leq 0,05$ , все указанные уровни значимости были двусторонними.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая когорта была представлена в большей степени молодыми людьми, преимущественно мужского пола (табл. 1). ИЭТК чаще всего прояв-

Таблица 1

**Распределение пациентов с ИЭ трикуспидального клапана по демографическим, клиническим, микробиологическим, эхокардиографическим и хирургическим показателям**

**The distribution of basic epidemiological, microbiological, echocardiographic and surgical characteristics in patients with tricuspid valve IE**

Показатели	Общая когорта	Группа 1 (реконструкция ТК)	Группа 2 (протезирование ТК)	ОШ	95% ДИ	p	
n	31 (100%)	14 (43,75%)	17 (54,84%)				
Женщины	6 (19,35%)	3 (21,43%)	3 (17,65%)	1,27	0,21–7,58	0,791*	
Мужчины	25 (80,65%)	11 (78,57%)	14 (82,35%)	0,79	0,13–4,68	0,791*	
Возраст, лет, M ± SD	31,71 ± 9,49	31,64 ± 9,94	32,0 ± 9,17			0,918**	
Возраст, лет, min-max	21–64	21–59	22–64				
ИЭ НК	29 (93,55%)	14 (100,0%)	15 (88,24%)	4,68	0,21–105,89	0,332*	
Протезный ИЭ	2 (6,45%)	0 (0,0%)	2 (11,76%)	0,21	0,01–4,84	0,332*	
Острый ИЭ	7 (22,58%)	3 (21,43%)	4 (23,53%)	0,89	0,16–4,85	0,889*	
Подострый ИЭ	24 (77,42%)	11 (78,57%)	13 (76,47%)	1,13	0,21–6,17	0,889*	
ИЭ ТК	26 (83,87%)	11 (78,57%)	15 (88,24%)	0,49	0,07–3,44	0,472*	
ИЭ МК и ТК	3 (9,68%)	2 (14,29%)	1 (5,88%)	2,67	0,22–32,96	0,445*	
ИЭ АК и ТК	1 (3,23%)	1 (7,14%),	0 (0%)	3,89	0,15–103,19	0,417*	
ИЭ АК, МК и ТК	1 (3,23%)	0 (0%)	1 (5,88%)	0,38	0,01–10,06	0,562*	
ФК, M ± SD	3,3 ± 0,702	3,57 ± 0,514	3,12 ± 0,514			0,072**	
ФК	II	4 (12,90%)	0 (0%)	4 (23,53%)	0,10	0,005–2,11	0,140*
	III	13 (41,94%)	6 (42,86%)	7 (41,18%)	1,07	0,26–4,49	0,925*
	IV	14 (45,16%)	8 (57,14%)	6 (35,29%)	2,44	0,57–10,45	0,228*
В/в наркоманы	19 (67,29%)	8 (57,14%)	11 (64,71%)	0,73	0,17–3,11	0,667*	
ХВГ	19 (67,29%)	7 (50,0%)	12 (70,59%)	0,42	0,09–1,83	0,246*	
Гемокультура	8 (25,81%)	2 (14,29%)	6 (35,29%)	0,31	0,05–1,84	0,196*	
Крупные вегетации	22 (70,97%)	12 (85,71%)	10 (58,82%)	4,20	0,71–24,94	0,114*	
ЛГ	6 (19,35%)	2 (14,29%)	4 (23,53%)	0,54	0,08–3,51	0,521*	
Пневмония	18 (58,06%)	7 (50%)	11 (64,71%)	0,55	0,13–2,31	0,411*	
ПОН	14 (45,16%)	6 (42,86%)	8 (47,06%)	0,84	0,20–3,50	0,815*	
Время ИК, мин, M ± SD	96,13 ± 41,81	97,08 ± 42,14	95,09 ± 43,48			0,912**	
Время ИК, мин, min-max	40–191	40–191	51–190				

Примечание. \* – статистическая значимость отличий отношений шансов, рассчитанная при помощи точного теста Фишера; \*\* – статистическая значимость отличий между наборами данных в группах 1 и 2, рассчитанная при помощи критерия Стьюдента.

лял себя как изолированное поражение и имел подострое течение. Преобладали пациенты с тяжелой недостаточностью кровообращения. Около 70% из них были внутривенными наркоманами с вирусными гепатитами. Рост гемокультуры выявлен у 8 (25,8%) пациентов. В структуре микрофлоры преобладал *Staphylococcus aureus* (62,5%), в 25% случаев был идентифицирован *Staphylococcus epidermidis*, у 1 больного (12,5% от всех случаев роста гемокультуры) диагностирован *Enterococcus faecalis*.

Вегетации на створках ТК (рис. 1) были выявлены у 23 (74,19%) пациентов из общей когорты: у 8 (57,14%) больных из группы 1 и у 15 (88,24%) больных из группы 2. Количество случаев с выявленными вегетациями на ТК размером более 15 мм в группах представлено в табл. 1. В общей когорте и в обеих группах средние показатели ТР свидетельствовали о наличии выраженной регургитации (табл. 2).

Встречаемость эмболических пневмоний в общей когорте и в группах показана в табл. 1 (следует отметить, что к данным осложнениям относили только массивные деструктивные пневмонии).

В группе 1 (реконструкции ТК) в одном случае операция сочеталась с реконструкцией митрального клапана, один раз – с его протезированием и однажды – с протезированием аортального клапана. Кроме того, одному пациенту реконструкция ТК выполнена в сочетании с двухсосудистым коронарным шунтированием.

Выполнены следующие варианты реконструкций ТК: резекция створки с шовной пластикой – 5; резекция створки с бикуспидализацией по Кеу-Бойд – 2; резекция створки с транслокацией хорд – 1; резекция створки с пластикой дефекта ауто- или ксеноперикардом – 2, многокомпонентная реконструкция с резекцией створок и слайдинг-пластикой – 1, многокомпонентная реконструкция с резек-

Таблица 2

**Эхокардиографические показатели выраженности регургитации на ТК (TR, Me ± IQR) в разные сроки наблюдения**

**Echocardiographic evaluation of the severity of tricuspid regurgitation (TR, Me ± IQR) in different terms**

Сроки наблюдения	Общая когорта	Группа 1 (реконструкция ТК)	Группа 2 (протезирование ТК)	U*	p*
При поступлении	3,0 ± 0,5	3,25 ± 0,5	3,0 ± 0,75	125	0,812
Перед выпиской	0,5 ± 0,78	1,25 ± 1,5	0,5 ± 0,25	162	0,088
Отдаленный	0,5 ± 1,5	1,5 ± 1,75	0,5 ± 0,5	134	0,070

Примечание. \* – данные сравнения между группами 1 и 2 в идентичный срок.

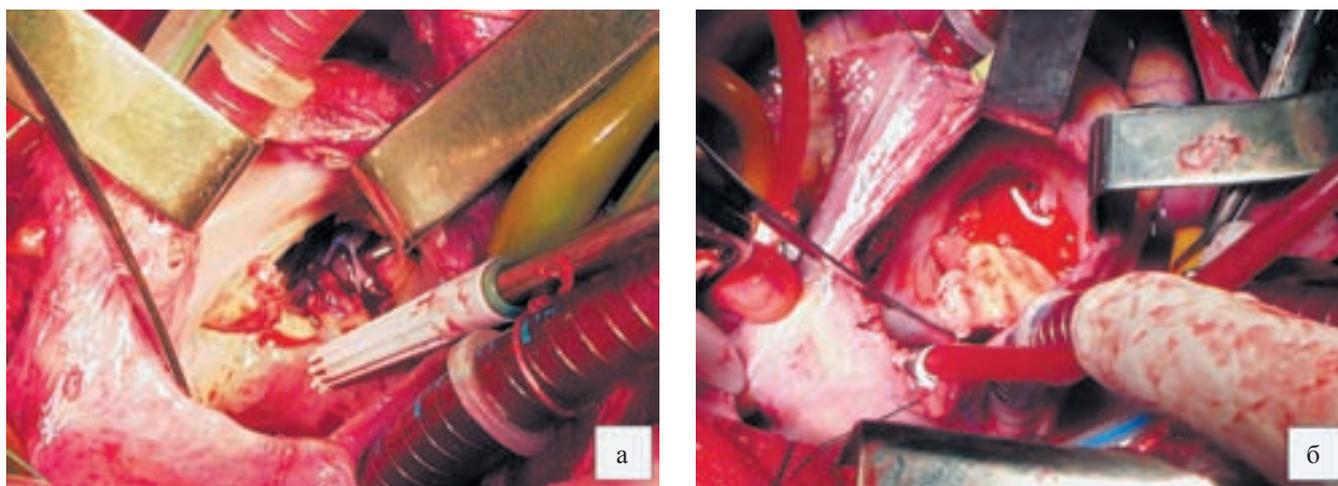


Рис. 1. Крупные вегетации, массивное инфекционное поражение трикуспидального клапана

Fig. 1. Bulky vegetations, massive infective lesion of the tricuspid valve

цией створок и протезированием хорд – 3. Данные вмешательства были дополнены аннулопластикой по Де Вега в 11 случаях, по Дотти – в 1 случае.

В группе 2 (протезирование ТК) один раз операция сочеталась с реконструкцией митрального клапана и однажды – с протезированием митрального и аортального клапанов. В 7 случаях в трикуспидальную позицию имплантирован механический протез, у 10 больных использован каркасный биологический ИКС.

В табл. 1 показано, что статистически значимых различий между величинами ОШ для каждого из факторов, характеризующих группы 1 и 2, не получено, это позволяет говорить об относительной однородности групп.

**Послеоперационные результаты. Госпитальный период**

Средние показатели регургитации на ТК в срок перед выпиской и результаты межгруппового сравнения выраженности TR приведены в табл. 2. Сравнение значений TR по критерию Уилкоксона–Манна–Уитни в разные сроки дало следующие результаты: перед выпиской отмечено значимое

снижение средней выраженности регургитации как в общей когорте (p < 0,001), так и в группах 1 (p < 0,001) и 2 (p < 0,001).

Из послеоперационных осложнений госпитального периода отмечены 2 случая выраженного проявления сепсиса (по одному пациенту из групп 1 и 2). Эхокардиографических признаков протезного эндокардита не определялось, состояние купировано медикаментозно. Кроме того, у трех больных из группы 2 (17,65%) имела место послеоперационная полная атриовентрикулярная блокада, в 1 случае в госпитальном периоде восстановился синусовый ритм, в 2 случаях больным потребовалась постоянная миокардиальная электрокардиостимуляция.

Общая госпитальная летальность составила 3,23% (1 человек из группы 1). Умершему пациенту была выполнена реконструкция ТК в сочетании с маммарокоронарным шунтированием передней межжелудочковой артерии, аутовенозным аортокоронарным шунтированием правой коронарной артерии. Операция осложнилась острой сердечной недостаточностью, летальный исход наступил на 7-е сутки. Таким образом, летальность в группе,

где были произведены реконструкции ТК, составила 7,14%. В группе, где выполнялись протезирования ТК, случаи госпитальной летальности отсутствовали.

### Послеоперационные результаты. Отдаленный период.

Отдаленные результаты изучены у 28 (90,32%) пациентов в сроки от 2 до 84 мес. Средний срок наблюдения составил  $42,29 \pm 25,63$  мес. Пациентов из группы 1 наблюдалось 13, а из группы 2 – 15 человек.

Наркотическая зависимость в общей когорте сохранялась у 14 больных (50,0%). Наркозависимых в отдаленном периоде в группе 1 выявлено 4 (30,77%), а в группе 2 – 10 (66,67%). При сравнении данного показателя между группами с использованием точного критерия Фишера уровень значимости  $p$  был равен 0,064. Изменения встречаемости наркозависимых в отдаленном периоде в сравнении с данными при поступлении в общей когорте и в группах 1 и 2 также оказались статистически не значимы ( $0,252 < p < 0,999$ ).

Средний ФК в отдаленном периоде в общей когорте составил  $2,0 \pm 0,72$ ; в группе 1 –  $1,75 \pm 0,754$ ; в группе 2 –  $2,31 \pm 0,602$ . Сравнение групп по данному признаку с помощью критерия Стьюдента показало, что средний ФК в группе 1 был существенно ниже, чем в группе 2 ( $p = 0,037$ ). Динамическое сравнение средних значений ФК показало значимое снижение этого показателя в отдаленном периоде как в общей когорте ( $p < 0,001$ ), так и в группах 1 и 2 ( $p < 0,001$ ).

Динамическое сравнение ТР с помощью критерия Уилкоксона–Манна–Уитни в отдаленном периоде в сравнении со сроком при поступлении, так же, как и при сравнении со сроком перед выпиской,

показало значимое снижение указанной величины в общей когорте, в группе 1 и в группе 2 ( $p < 0,001$ ).

В отдаленные сроки умерли 3 пациента (группа 1). Накопительная выживаемость в общей когорте в срок 24 мес. составила  $95,8 \pm 4,1\%$ ; в срок 48 мес. –  $89,8 \pm 6,9\%$ ; в срок 60 мес. –  $81,7 \pm 10,0\%$  (рис. 2). Среди пациентов из группы 1 случаев отдаленной летальности не зарегистрировано (рис. 2). Накопительная выживаемость в группе 2 в срок 24 мес. составила  $92,3 \pm 7,4\%$ ; в срок 48 мес. –  $80,8 \pm 12,6\%$ ; в срок 60 мес. –  $67,3 \pm 16,2\%$  (рис. 2). Сравнение кривых выживаемости в исследуемых группах при помощи лог-рангового критерия Манта–Кокса не выявило достаточной статистической значимости ( $p = 0,102$ ).

Проведение реоперации потребовалось 4 больным (все из группы 2). В 3 случаях причиной послужил протезный ИЭ, в 1 случае – тромбоз протеза. В общей когорте свобода от реопераций составила: в срок 12 мес. –  $95,8 \pm 4,1\%$ ; в срок 18 мес. –  $91,3 \pm 5,9\%$ ; в срок 60 мес. –  $82,1 \pm 10,2\%$ ; в срок 84 мес. –  $61,6 \pm 19,3$  (рис. 3). В группе 2 свобода от реопераций составила: в срок 12 мес. –  $92,9 \pm 6,9\%$ ; в срок 18 мес. –  $85,1 \pm 9,7\%$ ; в срок 60 мес. –  $70,9 \pm 15,3\%$  (рис. 3). Оценка различий между кривыми свободы от реопераций с помощью лог-рангового критерия Манта–Кокса выявила их статистическую значимость ( $p = 0,037$ ).

При оценке риска послеоперационного летального исхода в госпитальном и отдаленном периоде с помощью модели пропорциональных рисков Кокса прямым пошаговым методом учитывали указанные выше демографические, клинические, микробиологические, эхокардиографические и хирургические показатели. Было выявлено значимое влияние на летальный исход одного фактора – «сочетанное

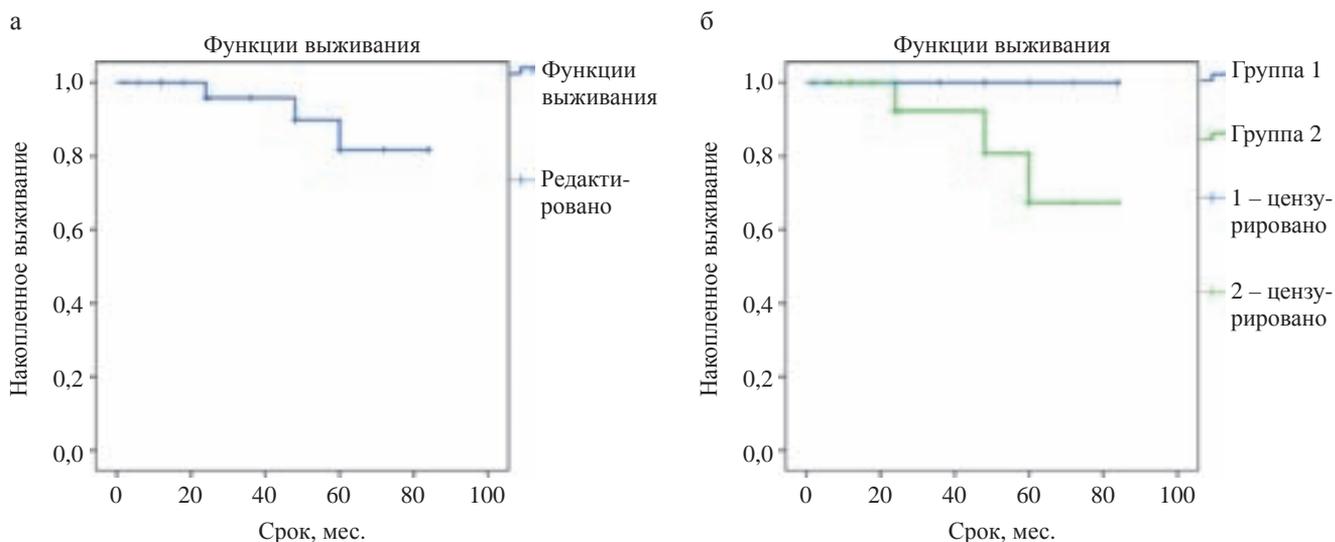


Рис. 2. Кривые кумулятивной выживаемости в общей когорте (а) и в исследованных группах (б)

Fig. 2. Cumulative survival curves in total cohort (a) and in study groups of the patients (б)

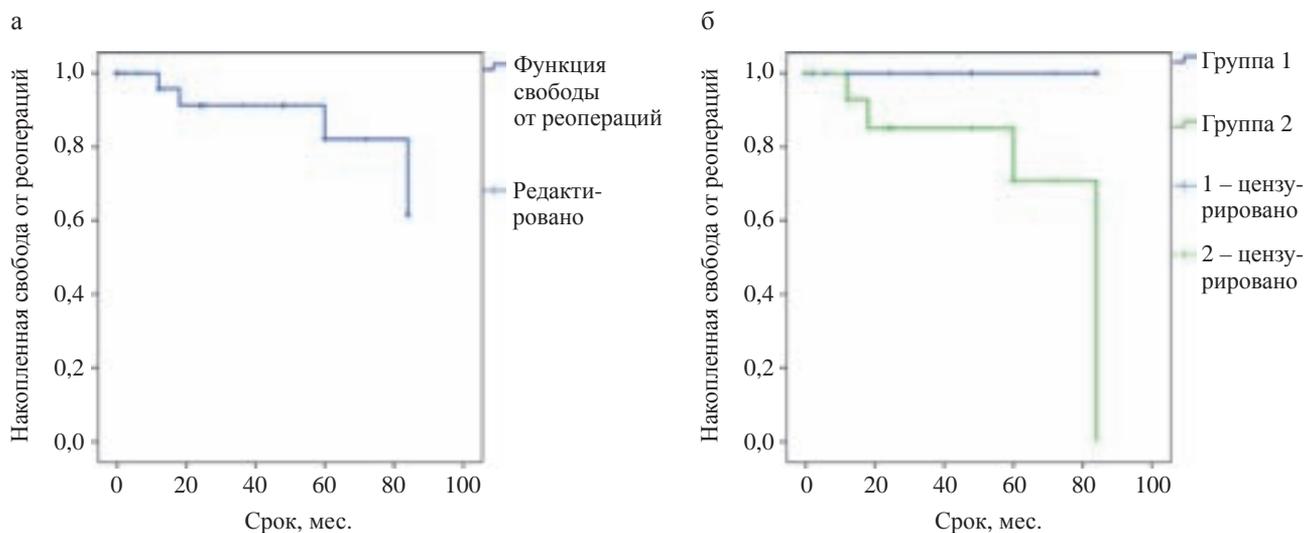


Рис. 3. Кривые кумулятивной свободы от реопераций в общей когорте (а) и в исследованных группах (б)

Fig. 3. Freedom from reoperations in total cohort (a) and in study groups of the patients (б)

вмешательство» (сочетание операций на ТК с вмешательствами на других клапанах или с коронарным шунтированием). Относительный риск (HR) составил 6,18;  $p = 0,022$ ; ДИ 0,86–44,42.

При изучении факторов риска реопераций выявлено существенное влияние одного фактора – «протезный ИЭ». Относительный риск (HR) был равен 25,92;  $p = 0,021$ ; ДИ 1,64–409,48.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты сравнения изученных показателей предоперационного периода среди больных, которым были выполнены клапаносохраняющие и клапанозамещающие операции на ТК, свидетельствуют об относительно равной встречаемости каждого из них в группах (табл. 1). Это позволило более точно определить их зависимость от типа вмешательства.

В группе 1 в послеоперационном периоде не наблюдалось стойких нарушений сердечной проводимости. Это свидетельствует о преимуществах метода реконструкций ТК. Очевидно, что операция протезирования ТК связана с большим риском развития атриовентрикулярных блокад, а традиционная эндокардиальная ЭКС может способствовать дисфункции ИКС. Таким образом, тактическим решением у данной категории больных должна являться постоянная миокардиальная ЭКС. Вопрос о сроках имплантации постоянного ЭКС после операции, вероятно, требует дополнительного изучения.

Госпитальная летальность в группе 1 оказалась ниже, однако малое количество случаев не позволило судить о влиянии метода хирургического вмешательства на ТК на этот критерий. Можно предположить, что проявления сепсиса и полиорганной недостаточности в сочетании с коронарным атеро-

склерозом и постинфарктным кардиосклерозом определили неблагоприятный результат лечения.

Изучение эхокардиографических данных показало, что при поступлении у подавляющего большинства пациентов как в общей когорте, так и в группах 1 и 2 имелась выраженная трикуспидальная регургитация. К выписке в обеих группах данный показатель значительно уменьшился, такая тенденция сохранялась и в отдаленные сроки. При относительно больших степенях ТР в группе 1 в госпитальном и в отдаленном периодах статистической значимости это не показало (табл. 2).

Сопоставление значений функционального класса недостаточности кровообращения в начальной и конечной точках исследования выявило существенное снижение данного показателя в общей когорте и в группах. Это подтверждает эффективность обоих сравниваемых методов хирургического вмешательства. В отдаленном периоде выявлены более низкие величины ФК в группе 1. Данный факт может свидетельствовать о преимуществе реконструктивных методик.

В группе 1 отмечены лучшие результаты отдаленной выживаемости и свободы от реопераций. Большое количество жизнеугрожающих событий и реопераций в группе, где проводилось протезирование ТК, со значительной вероятностью объясняется протезозависимыми осложнениями. Выявленные закономерности подтверждают большую эффективность пластических операций на ТК.

При оценке значимости предоперационных факторов риска летального исхода и реопераций в отдаленном периоде в связи с относительной однородностью групп изучали данные общей когорты. Сочетанное поражение нескольких клапанов при ИЭ или сопутствующая коронарная патология оп-

ределили большую исходную тяжесть состояния и повышенную сложность операции, что могло послужить причиной повышенного риска летальности в отдаленном периоде. Возникновение протезного ИЭТК чаще всего связано с образом жизни, в том числе с наркозависимостью. Вероятно, это обусловило его значимость в качестве фактора риска реопераций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемые клапаносохраняющие и клапанозамещающие методики хирургического лечения инфекционного эндокардита трикуспидального клапана позволяют достичь удовлетворительных госпитальных и отдаленных результатов, что подтверждается значительным снижением выраженности сердечной недостаточности.

Использование реконструкций трикуспидального клапана дает возможность снизить риск развития послеоперационных нарушений атриовентрикулярной проводимости.

Реконструктивные операции на трикуспидальном клапане при инфекционном эндокардите обеспечивают лучшие показатели выживаемости и свободы от реопераций в отдаленном периоде.

Основными факторами риска неблагоприятных исходов при хирургическом лечении инфекционного эндокардита трикуспидального клапана явились сочетанное вмешательство и протезный эндокардит.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Тюрин ВП.* Инфекционные эндокардиты: руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2013: 368. *Tjurin VP.* Infekcionnyye endokardity: rukovodstvo = Infective endocarditis: Guidelines. Moscow: GEOTAR-Med, 2013: 368.
2. *Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison M.E et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005; 14 (23): e394–434.
3. *Шевченко ЮЛ.* Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. М: Династия, 2015; 448. *Shevchenko JL.* Hirurgicheskoe lechenie infekcionnogo endokardita i osnovy gnojno-septicheskoj kardiohirurgii = Surgical treatment of infective endocarditis and basics of septic heart surgery. Moscow: Dinastiya. 2015; 448.
4. *Tarola CL, Losenno KL, Chu MWA.* Complex tricuspid valve repair for infective endocarditis: leaflet augmentation, chordae and annular reconstruction. *Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery.* 2015: 7.
5. *Бокерия ЛА, Скопин ИИ, Самородская ИВ, Мироненко ВА, Умаров ВМ, Макушин АА и др.* Гендерные и клиничко-социальные особенности инфекционного эндокардита у наркозависимых пациентов. *Анналы хирургии.* 2012; 6: 15–20. *Bockeria LA, Skopin II, Samorodskaya IV, Mironenko VA, Umarov VM, Makushin AA et al.* Gender and clinic-social features of infectious endocarditis in narcodependent patients. *Annaly Khirurgii = Russian Annals of Surgery.* 2012; 6: 15–20 [English abstract].
6. *Чипигина НС, Шостак НА, Виноградова ТЛ, Малышева АМ.* Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2009; 7: 97–101. *Chipigina NS, Shostak NA, Vinogradova TL, Malysheva AM.* Infective endocarditis in intravenous drug users. *Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta = Herald of Russian State Medical University.* 2009; 7: 97–101 [English abstract].
7. *Ozkar C, Dogan OF, Furat C.* Isolated tricuspid valve infective endocarditis in young drug abusers. *World Journal of Cardiovascular Diseases.* 2012; 02: 201–203.
8. *Поляков ВП.* Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы. Самара: Содружество, 2007; 340. *Polyakov VP.* Infekcionnyj endokardit: sovremennoe sostojanie problemy = Infective endocarditis: modern state of the problem. Samara: Sodruzhestvo, 2007; 340.
9. *Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R.* Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 2905–2910.
10. *Саид ТФ, Акопов ГА, Тарабарко НН, Семеновский МЛ.* Протезирование и реконструктивные операции в лечении инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15; 1: 60–66. *Said TF, Akopov GA, Tarabarko NN, Semenovskiy ML.* Surgical treatment of infectious endocarditis associated with intravenous drug abuse. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2013; 15; 1: 60–66 [English abstract].
11. *Муратов РМ, Скопин ИИ, Шамсиев ГА, Бабенко СИ, Соболева НН, Сазоненков МА.* Тактика хирургического лечения активного инфекционного эндокардита трикуспидального клапана. *Анналы хирургии.* 2005; 1: 23–9. *Muratov RM, Skopin II, Shamsiyev GA, Babenko SI, Soboleva NN, Sazonenkov MA.* Surgical treatment policy for active infective endocarditis of the tricuspid valve. *Annaly Khirurgii = Russian Annals of Surgery.* 2005; 1: 23–9 [English abstract].
12. *Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA.* Right-sided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42: 470–479.
13. *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JPIII, Guyton RA et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A report of the American College of Cardiol-

- gy/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148 (1): e1–e132.
14. Moraca RJ, Moon MR, Lawton JS, Guthrie TJ, Aubuchon KA, Moazami N et al. Outcomes of tricuspid valve repair and replacement: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 83–88.
  15. Демин АА, Дробышева ВП, Вельтер ОЮ. Инфекционный эндокардит инъекционных наркоманов. Новосибирск: ЭКОР-книга, 2002: 168. Dyomin AA, Drobysheva VP, Velter OJ. Infekcionnyj endokardit in#ekcionnyh narkomanov = Infective endocarditis in intravenous drug-addicted. Novosibirsk: EKOR-kniga, 2002: 168.
  16. Шумаков ВИ, Шумаков ДВ, Саитгареев РШ, Муха АВ, Семеновский МЛ. Хирургическое лечение осложненных форм инфекционного эндокардита. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2006; 4: 68–72. Shumakov VI, Shumakov DV, Saitgareev RS, Muha AV. Surgical treatment of complicated forms of infective endocarditis. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2006; 4: 68–72 [English abstract].
  17. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E et al. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1943–1949.
  18. Грязнов ДВ, Ковалев СА. Инфекционный эндокардит – что изменилось за 20 лет? *Сердечно-сосудистые заболевания: Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* 2013; 14; 6: 27. Griaznov DV, Kovalev SA. Infekcionnyj endokardit – chto izmenilos' za 20 let? = Infective endocarditis – what have changed in 20 years? *Serdechno-sosudistye zabolevaniya: Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN = Cardiovascular diseases. Bulletin of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS.* 2013; 14; 6: 27.
  19. Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, Bernstein RA, Okum E, Leacche M et al. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91: 2012–2019.
  20. Kamaledeen A, Young C, Attia RQ. What are the differences in outcomes between right-sided active infective endocarditis with and without left-sided infection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14: 205–208.
  21. Topilsky Y, Khanna AD, Oh JK, Nishimura RA, Enriquez-Sarano M, Jeon YB et al. Preoperative factors associated with adverse outcome after tricuspid valve replacement. *Circulation.* 2011; 123: 1929–1939.
  22. Renzulli A, De Feo M, Carozza A, Corte AD, Gregorio R, Ismeno G et al. Surgery for tricuspid valve endocarditis: a selective approach. *Heart Vessels.* 1999; 14: 163–169.
  23. Шихвердиев НН, Хубулава ГГ, Марченко СП, Бадуров РБ. Современные подходы к хирургическому лечению пороков трикуспидального клапана. *Медицинский альманах.* 2013; 4; 28: 61–65. Shikhverdiev NN, Khubulava GG, Marchenko SP, Badurov RB. The present-day approaches to the surgical treatment of tricuspid valve failures. *Medicinskij al'manah = Russian Medical Almanac.* 2013; 4; 28: 61–65 [English abstract].
  24. Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G, Bottio T, Guglielmi C, Schiavon L. Biological or mechanical prostheses in tricuspid position A meta-analysis of intra-institutional results. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 1607–1614.
  25. Амирагов РИ, Муратов РМ, Бабенко СИ, Шамсиев ГА, Бритиков ДВ, Соболева НН. Инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана: новый подход к реконструкции с использованием ауто- и ксеноперикарда и неохорд. *Анналы хирургии.* 2014; 6: 23–30. Amiragov RI, Muratov RM, Babenko SI, Shamsiev GA, Britikov DV, Soboleva NN. Extensive infective endocarditis of tricuspid valve: novel approach to repair technique with auto(xeno) pericardium and neochords. *Annaly Khirurgii = Russian Annals of Surgery.* 2014; 6: 23–30 [English abstract].

Статья поступила в редакцию 04.08.2015 г.

The article was submitted to the journal on 04.08.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-63-71

## ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВОГО КОНВЕКЦИОННОГО ОБЪЕМА ПРИ ON-LINE ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ

А.Б. Сабодаш<sup>1, 3</sup>, Г.А. Земченков<sup>3</sup>, Н.С. Казанцева<sup>3</sup>, К.А. Салихова<sup>3</sup>, О.В. Макарова<sup>3</sup>,  
Я.Ю. Пролетов<sup>1, 3</sup>, А.Ю. Земченков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нефрологии и диализа

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра внутренних болезней и нефрологии

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Невский нефрологический центр, ООО «Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс»,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель:** оценить достижимость рекомендованных конвекционных объемов при гемодиализации (ГДФ) и факторы, ей препятствующие. **Материалы и методы.** В коротком интервенционном сплошном исследовании среди 67 стабильных гемодиализных пациентов одного центра удалось добиться конвекционного объема более 24 л/сеанс у 60 (90%). **Результаты.** Объем замещения во всей группе увеличился с  $21,1 \pm 1,6$  до  $23,8 \pm 1,2$  л/сеанс ( $p < 0,01$ ). Группа не достигших целевого объема замещения не отличалась от группы достигших по возрасту, сроку заместительной терапии и по ультрафильтрации за сеанс. Существенно различались объемы замещения, достигнутые на первом сеансе ( $22,2 \pm 1,7$  в.  $23,6 \pm 1,5$  л,  $p = 0,004$ ), трансмембранное давление ( $170 \pm 40$  в.  $146 \pm 24$  мм рт. ст.,  $p = 0,009$ ), а также продолжительность сеанса ( $248 \pm 15$  в.  $262 \pm 17$  мин,  $p = 0,0017$ ). Скорость кровотока в начале исследования различалась у достигших и не достигших целевого объема:  $353 \pm 21$  в.  $339 \pm 19$  мл/мин,  $p = 0,035$ . У достигших целевого объема давление в венозном сегменте было достоверно ниже, чем у не достигших:  $154 \pm 25$  в.  $176 \pm 36$ ,  $p = 0,02$ . Трансмембранное давление также было выше у пациентов, не достигших целевого объема ( $164 \pm 36$  в.  $144 \pm 24$ ,  $p = 0,014$ ), и имело тенденцию к росту от сеанса к сеансу. У не достигших целевого объема площадь мембраны диализатора была меньше:  $1,75 \pm 0,2$  в.  $1,91 \pm 0,2$  м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ). В модели множественной бинарной логистической регрессии переменными, повышающими шанс на достижение целевого объема замещения, оказались время диализа и площадь мембраны диализатора, а понижающим – трансмембранное давление. Удлинение сеанса на 15 минут связано с повышением шанса на достижение целевого объема на 39% (95% ДИ 5–82%;  $p = 0,02$ ). Большая на 0,1 м<sup>2</sup> площадь мембраны ассоциировалась с повышением шанса на 4,2% (95% ДИ 0,2–8,4%;  $p = 0,04$ ). Увеличение трансмембранного давления на 10 мм рт. ст. соотносилось со снижением шанса на 17% (95% ДИ 0–70%;  $p = 0,05$ ). **Заключение.** Для достижения конвекционного объема в 24 л/сеанс необходимо обеспечить эффективный забор крови, увеличивать время сеанса и площадь диализатора, не допуская роста трансмембранного давления; значимая коморбидность затрудняет достижение целевого объема. Накапливающиеся данные исследований пока приводят к неоднозначным выводам о необходимых значениях объемов и путях их достижения, требуя продолжения исследований.

*Ключевые слова:* гемодиализация, конвекционный объем, объем замещения.

**Для корреспонденции:** Сабодаш Анастасия Борисовна. Адрес: 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, стр. 1а.  
Тел. (812) 640-13-04. E-mail: sabodash@list.ru.

**For correspondence:** Sabodash Anastasia Borisovna. Address: 1, Badaeva str., bld. 1a, St. Petersburg, 193318, Russian Federation.  
Tel. (812) 640-13-04. E-mail: sabodash@list.ru.

# THE ACHIEVABILITY OF TARGET CONVECTION VOLUMES IN ON-LINE HEMODIAFILTRATION

A.B. Sabodash<sup>1, 3</sup>, G.A. Zemchenkov<sup>3</sup>, N.S. Kazantseva<sup>3</sup>, K.A. Salikhova<sup>3</sup>, O.V. Makarova<sup>3</sup>, Y.Y. Proletov<sup>1, 3</sup>, A.Y. Zemchenkov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> B. Braun Avitum Russland Clinics, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the achievability of recommended convection volumes in hemodiafiltration (HDF) and impeding factors. **Materials and methods.** In short interventional one-center study among 67 stable prevalent dialysis patients we succeeded in achieving convection volume of more than 24 l/session in 60 patients (90%). **Results.** Substitution volume rose in the whole group from  $21.1 \pm 1.6$  to  $23.8 \pm 1.2$  l/session ( $p < 0.01$ ). 12 patients, who didn't achieve target volume had similar age, duration of renal replacement therapy and ultrafiltration rate as those who did. They differed from 55 patients who achieved target volume by substitution volume at first session in evaluation period ( $22.2 \pm 1.7$  vs.  $23.6 \pm 1.5$  liters,  $p = 0.004$ ), by transmembrane pressure ( $170 \pm 40$  vs.  $146 \pm 24$  mmHg,  $p = 0.009$ ) and by session duration ( $248 \pm 15$  vs.  $262 \pm 17$  min,  $p = 0.0017$ ). Blood flow rate also differed at the start of the study between the achievers and non-achievers:  $353 \pm 21$  vs.  $339 \pm 19$  ml/min,  $p = 0.035$ . The pressure in venous segment was lower in the achievers ( $154 \pm 25$  vs.  $176 \pm 36$ ,  $p = 0.02$ ) as well as transmembrane pressure ( $144 \pm 24$  vs.  $164 \pm 36$ ,  $p = 0.014$ ) which has been rising session by session in non-achievers. In non-achievers the membrane surface area was lower:  $1.75 \pm 0.2$  vs.  $1.91 \pm 0.2$  m<sup>2</sup> ( $p = 0.02$ ). In the multiple binary logistic regression model the session duration and membrane surface area were positive factors while the transmembrane pressure was negative one. Session prolonged by 15 min was associated with increase in relative chance to achieve target volume by 39% (95% CI 5–82%;  $p = 0.02$ ). The membrane surface area enlarged by 0.1 m<sup>2</sup> was linked with increase of chance by 4.2% (95% CI 0.2–8.4%;  $p = 0.04$ ). The transmembrane pressure increased by 10 mmHg was associated with decreased chance to achieve target volume by 17% (95% CI 0–70%;  $p = 0.05$ ). **Conclusion.** To achieve convection volume of 24 l/session one needs to afford effective blood flow rate, to increase the session duration and membrane surface area, avoiding high transmembrane pressure; severe comorbidity can hamper achieving target volume. Accumulating data of different studies are rather divergent in conclusions with regard to required target volume and ways to ensure its achievability, so study continuation is mandatory.

*Key words:* hemodiafiltration, convective volume, substitution volume.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2012–2013 гг. были опубликованы результаты трех крупнейших рандомизированных многоцентровых исследований по оценке возможности улучшения клинических (твердых) исходов лечения при использовании гемодиализа (ГД) в сравнении с низкопоточным или высокопоточным гемодиализом (ГД). Подробный обзор и анализ результатов опубликован в международной и русскоязычной [1] литературе; доступны также метаанализы исследований по ГДФ [2, 3]. Одним из выводов этих публикаций является обобщенное суждение о целевом конвекционном объеме, необходимом для получения преимуществ от использования ГДФ в сравнении с ГД. Во вторичном анализе в исследовании CONTRAST преимущество ГДФ в отношении риска общей летальности было продемонстрировано только для верхней тертили конвекционных объемов ( $>21,95$  л/сеанс – относительный риск (ОР) 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98), а для нижней тертили ( $<18,17$  л) статистической значимости едва не достигло *повышение* рисков сердечно-сосудистых событий для

ГДФ в сравнении с ГД (ОР 1,41; 95% ДИ 0,92–2,11) [4]. В исследовании Ok E. et al. (Turkish OL-HDF Study) медиана объемов замещения составила 17,4 л (что вместе с ультрафильтрацией соответствовало 20,1 л конвекционного объема). В группе с объемом замещения выше медианы относительные риски (ОР) были ниже: для общей летальности – 0,54 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,93,  $p = 0,02$ ), для сердечно-сосудистой – 0,29 (95% ДИ 0,12–0,65;  $p = 0,003$ ) [5]. При разделении пациентов Каталонского исследования ESHOL на тертили по конвекционным объемам преимущество в выживаемости получили только пациенты верхних двух тертилей: для объемов 23,1–25,4 л/сеанс – снижение риска на 40% (95% ДИ 10–61%); выше 25,4 л/сеанс – на 45% (95% ДИ 16–66%),  $p < 0,01$ ).

Хотя вторичные анализы и не указывают на направление причинно-следственной связи и их выводы подвержены влиянию возможных предвзятостей и сопутствующих факторов, во многом именно эти свидетельства стали основанием для рекомендаций специальной группы ERA-EDTA (EUDIAL [6]) в

отношении целевого значения конвекционного объема – 24 л/сеанс (или 6 л/ч); предложены также нормализованные целевые уровни: по весу – 80 мл/кг/ч и по площади поверхности тела – 3 л/м<sup>2</sup>/ч, хотя анализ данных ESHOL не поддерживает целесообразность такой нормализации [1, 9].

Эффективному достижению такого целевого объема у всех пациентов, получающих лечение ГДФ, препятствует проблема гемоконцентрации, нарастающей на протяжении гемофильтра от артериального конца к венозному на 30–55% в зависимости от скорости кровотока и продолжительности сеанса [1]. В последние годы такая гемоконцентрация обсуждается чаще в терминах фильтрационной фракции [7].

Тем не менее в одной из крупных диализных сетей принято требование минимального объема замещения в 21 л за сеанс [8], в большинстве международных и национальных рекомендаций такая величина пока не установлена [8].

Авторами CONTRAST начато годичное исследование CONTRAST-II, оценивающее возможность большинства пациентов достичь высоких конвекционных объемов (более 22 л/сеанс), оперируя скоростью кровотока, временем диализа и фильтрационной фракцией (до 400 мл/мин, 4 ч и 33% соответственно) [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности достижения всеми стабильными пациентами целевого конвекционного объема в ходе проведения гемодиализа on-line (ГДФ), рекомендованного EUDIAL Group (24 л на сеанс) только за счет объема замещения. Дополнительный учет ультрафильтрации (УФ) в оценке общего конвекционного объема будет повышать долю пациентов, достигающих целевых значений. Все подходящие пациенты одного амбулаторного диализного центра были включены в короткое исследование по увеличению конвекционных объемов до 24 л за сеанс.

## МЕТОДЫ

Из 111 получавших диализ в постоянном амбулаторном режиме пациентов в исследование не были включены 44 пациента: 19 отказались при получении информированного согласия, у 3 уровень гемоглобина был выше 140 г/л без терапии ЭПО, у 7 действующий сосудистый доступ обеспечивал недостаточный кровоток, 2 субъективно неудовлетворительно переносили ГДФ, 12 участвовали в других исследованиях, 1 пациент с болезнью Фабри получал диализ в режиме ГДФ с преддиализацией (40 л) 4 раза в неделю. В исследование включены 67 пациентов в возрасте 54 ± 13 лет со сроком заместительной почечной терапии 66 ± 65 мес., исходно получавших ГД (54 человека) или ГДФ (13 человек) со средним конвекционным объемом 21,1 ± 1,6 л. Диализ проводился на аппаратах DIALOG+, высокопоточные диализаторы и ге-

мофильтры Xevonta 18–23 и Diacap 20–23. Типы и размеры диализаторов в ходе короткого исследования не менялись. Продолжительность сеансов составляла 259 ± 18 мин и не менялась в группе в целом на протяжении исследования. 16 пациентов страдали тяжелой сосудистой патологией, условно разделенной на церебро-васкулярную болезнь (9 пациентов – перенесенные ОНМК) и сердечно-сосудистую патологию (7 пациентов – перенесенный ОИМ или ХСН). Всем пациентам на протяжении трех последовательных сеансов предпринималась попытка увеличить конвекционный объем до величины не менее 24 л за сеанс.

В начале первого сеанса устанавливался объем замещения 24 л, и оценивалось соотношение скорости конвекционного потока к скорости потока крови [10]. В случае если это соотношение превышало 30%, врач увеличивал скорость кровотока до снижения этого соотношения менее 30%, в случае невозможности повышения скорости кровотока уменьшался объем замещения. При высоких кровотоках, обеспечиваемых фистулой, объемы выше 24 л достигались без повышения фильтрационной фракции до 30%. В редких случаях при относительно низком уровне гемоглобина по решению врача допускалось превышение установленного ограничения фильтрационной фракции в 30% для сохранения объема замещения выше 24 л.

Кроме того, в случаях повышения трансмембранного давления (ТМД) более 300 мм рт. ст. (обычно через 2 ч и более от начала сеанса) экстракорпоральный контур промывали физиологическим раствором и при сохранении высоких значений ТМД уменьшали объем замещения, для исключения риска тромбоза контура крови.

Статистическая обработка материалов проводилась методами вариационной статистики при нормальных распределениях величин для сравнения показателей в подгруппах и в динамике. Частоты сравнивались в  $\chi^2$ -тесте, связь между величинами с нормальным распределением оценивалась по коэффициенту корреляции Пирсона, в других случаях – по непараметрическим тестам Краскала–Уоллеса или U Манна–Уитни. Факторы, влияющие на достижение целевых объемов, оценивались в скорректированной модели множественной бинарной логистической регрессии. Расчеты проводились с помощью пакета программ SPSS.20

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты попытки достичь объема замещения не ниже 24 л за сеанс в трех последовательных сеансах ГДФ. За три сеанса доля пациентов с объемами замещения менее 24 л за сеанс уменьшилась с 27 до 18%. Доля пациентов с общим конвекционным объемом менее 24 л уменьшилась с 16 до 10%.

Таблица 1

**Изменение объема замещения и общего конвекционного объема от исходного к третьему сеансу ГДФ**  
**Changes in substitution volume and the total convection volume from the baseline to the third HDF session**

	Исходно	1-й сеанс	2-й сеанс	3-й сеанс
Средний $V_z$ ( $\pm SD$ )	21,1 $\pm$ 1,6	23,4 $\pm$ 1,6*	23,7 $\pm$ 1,5*	23,8 $\pm$ 1,2*
Средний $V_k$ ( $\pm SD$ )	23,8 $\pm$ 1,4	25,7 $\pm$ 1,9*	26,1 $\pm$ 1,9*	25,9 $\pm$ 1,7*
Число не достигших целевого $V_z$ (24 л)	11/13 (84%)	18/67 (27%)*	15/67 (22%)*	12/67 (18%)*#
Число не достигших $V_k$ (24 л)	6/13 (46%)	11/67 (16%)*	10/67 (15%)*	7/67 (10%)*

Примечание.  $V_z$  – объем замещения;  $V_k$  – общий конвекционный объем; \* – отличие от исходного,  $p < 0,01$ ; # – отличие от 1-го сеанса,  $p < 0,05$ .

Динамика перехода пациентов в группу достигших целевого объема замещения представлена на рис. 1.

Изменение общего конвекционного объема по группам достигших и не достигших целевого объема замещения к 3-му сеансу представлено на рис. 2.

Общий конвекционный объем увеличился в группе достигших целевого объема замещения и не изменился в группе не достигших, в результате различия между группами составили на первом, втором и третьем сеансе соответственно +1,60 (95% ДИ 0,47–

2,72) литра, +2,84 (95% ДИ 1,77–3,96) литра и +2,94 (95% ДИ 2,08–3,79) литра. В результате общего конвекционного объема в 24 л/сеанс не достигли на первом сеансе 11 пациентов (16%), на втором – 10 пациентов (15%) и на третьем – 7 пациентов (10%).

Группа из 12 пациентов, не достигших к третьему сеансу целевого объема замещения, не отличалась от группы 55 достигших пациентов по возрасту ( $58 \pm 14$  v.  $53 \pm 13$  лет,  $p = 0,3$ ), сроку заместительной почечной терапии ( $67 \pm 51$  v.  $65 \pm 68$  мес.,  $p = 0,95$ ) и по объему ультрафильтрации за сеанс ( $2,2 \pm 0,7$  v.  $2,3 \pm 1,0$  л,  $p = 0,7$ ).

При этом существенно различались объемы замещения, достигнутые уже на первом сеансе, ( $22,2 \pm 1,7$  v.  $23,6 \pm 1,5$  л,  $p = 0,004$ ), трансмембранное давление ( $170 \pm 40$  v.  $146 \pm 24$  мм рт. ст.,  $p = 0,009$ ), а также продолжительность сеанса диализа ( $248 \pm 15$  v.  $262 \pm 17$  мл/мин,  $p = 0,0017$ ).

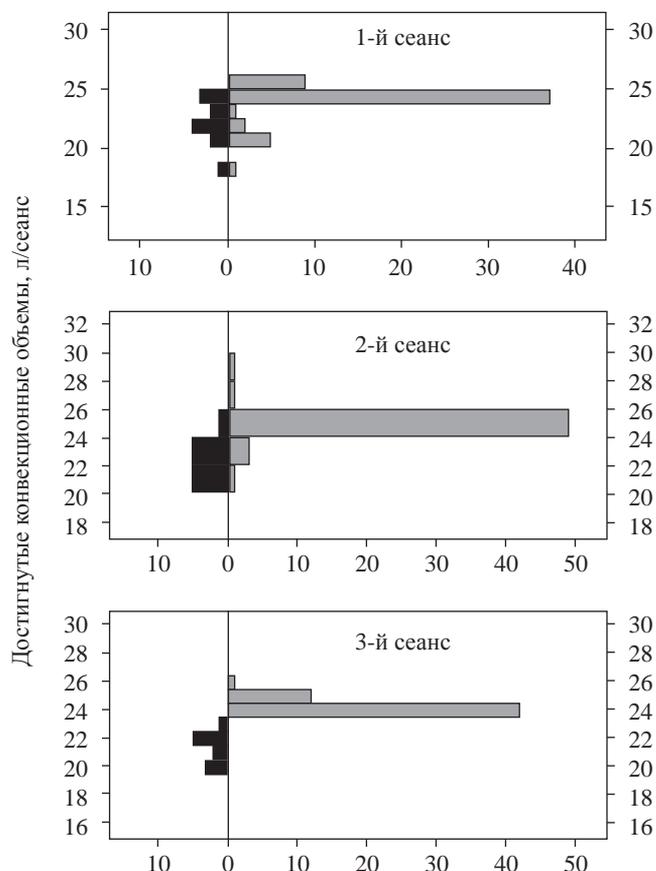


Рис. 1. Динамика перехода пациентов в группу достигших целевого объема замещения от первого к третьему сеансу

Fig. 1. Dynamics of the patients` transfer into the groups of “achievers” from first to third dialysis session

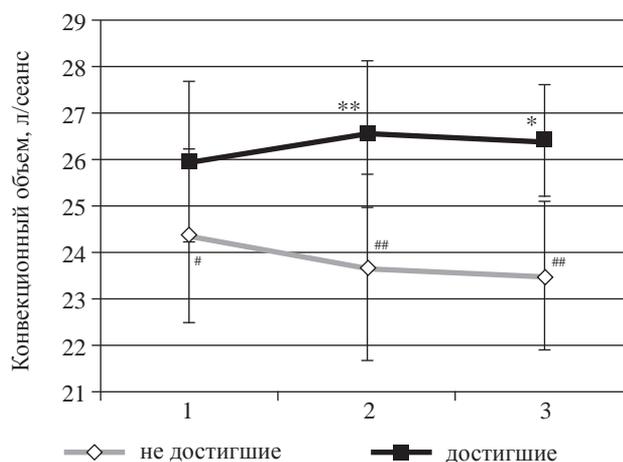


Рис. 2. Изменение общего конвекционного объема ( $V_z + UF$ ) по группам пациентов, достигших и не достигших целевого объема замещения от первого к третьему сеансу. Отличие от 1-го сеанса: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . Различия между группами: # –  $p < 0,02$ ; ## –  $p < 0,001$

Fig. 2. The changes of total convection volume ( $V_{sub} + UF$ ) in groups of “achievers” and “non-achievers” target convection volume from first to third dialysis session. Differs from first session: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . Differs between groups: # –  $p < 0,02$ ; ## –  $p < 0,001$

Таблица 2

**Параметры скорректированной модели множественной бинарной логистической регрессии, влияющие на вероятность достижения целевого конвекционного объема**

**The adjusted multiple binary logistic regression model: parameters, which can affect the probability to achieve target convection volume**

Параметр	b	SE	Wald	df	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Продолжительность сеанса (на каждые 15 мин)	0,329	0,141	5,444	1	0,02	1,390	1,054 1,832
Площадь мембраны (на каждые 0,1 м <sup>2</sup> )	0,041	0,020	4,224	1	0,04	1,042	1,002 1,084
TMD (на каждые 10 мм рт. ст.)	-0,181	0,093	3,829	1	0,050	0,834	0,6961 1,000
Константа	-14,29	7,023	4,139	1	0,042		

*Примечание.* b – натуральный коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка b; Wald – статистика Вальда; df – число степеней свободы; p – вероятность отличия коэффициента регрессии от 0; ОШ – относительный шанс (повышение шанса на достижение целевого объема, связанное с увеличением параметра на 1 единицу); 95% ДИ ОШ – 95% доверительный интервал ОШ; модель скорректирована на возраст, коморбидность, скорость кровотока, ультрафильтрацию за сеанс.

Скорость кровотока в начале исследования достоверно различалась у пациентов, достигших и не достигших целевого объема:  $353 \pm 21$  v.  $339 \pm 19$  мл/мин,  $p = 0,035$ ; три пациента, не достигших на первом сеансе целевого объема, перешли в категорию достигших при увеличении скорости кровотока на 30–50 мл/мин; в группе исходно не достигавших целевого объема скорость кровотока статистически значимо возросла  $358 \pm 20$  v.  $339 \pm 19$  ( $p < 0,05$ ). В 59% случаев использовались фистульные иглы 16G, в 41% – 15G. При использовании игл большего размера достигнутые объемы были выше не на первом, но на втором и третьем сеансе (в тесте U Манна–Уитни  $p = 0,205$ ;  $p = 0,038$  и  $p < 0,01$  соответственно).

У достигших целевого объема давление в венозном сегменте магистральной артерии было достоверно ниже, чем у не достигших:  $154 \pm 25$  v.  $176 \pm 36$ ,  $p = 0,02$ . Трансмембранное давление также было выше у пациентов, не достигших целевого объема ( $164 \pm 36$  v.  $144 \pm 24$ ,  $p = 0,014$ ), и имело тенденцию к росту от сеанса к сеансу. У пациентов, не достигших целевого объема на третьем (но не на первом) сеансе, площадь мембраны диализатора была меньше:  $1,75 \pm 0,2$  v.  $1,91 \pm 0,2$  м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ).

В модели множественной бинарной логистической регрессии (табл. 2) значимыми переменными, повышающими шанс на достижение целевого объема, оказались время диализа и площадь мембраны диализатора, а понижающим – трансмембранное давление (последнее – с пограничным коэффициентом значимости). Увеличение продолжительности сеанса на 15 минут было связано с повышением шанса на достижение целевого объема на 39% (95% ДИ 5–82%;  $p = 0,02$ ). Большая на 0,1 м<sup>2</sup> площадь мембраны ассоциировалась с повышением шанса на 4,2% (95% ДИ 0,2–8,4%;  $p = 0,04$ ). Увеличение трансмембранного давления на 10 мм рт. ст. соотносилось в модели со снижением шанса на достижение на 17% (95% ДИ 0–70%;  $p = 0,05$ ).

Распределение по тяжелой коморбидности было значимо для достижения целевого объема как на первом сеансе – коморбидность у 8/18 не достигших v. 8/49 у достигших (в  $\chi^2$ -тесте  $p = 0,02$ ), – так и на последнем – у 6/12 v. 6/55 у достигших ( $p = 0,02$ ). Тем не менее в модель множественной бинарной логистической регрессии коморбидность в избранном варианте представления в качестве значимой категориальной переменной не вошла.

Распределение достигнутых объемов замещения было связано с используемым диализатором в тесте Краскала–Уоллеса не на первом сеансе, но на втором и третьем ( $p > 0,2$ ;  $p = 0,015$  и  $p = 0,035$  соответственно). Эта ассоциация складывалась, по-видимому, из связи распределения с площадями диализаторов (в тесте Краскала–Уоллеса  $p = 0,077$ ;  $p = 0,016$  и  $p = 0,012$ , соответственно) и в меньшей степени с материалом мембраны – Xevonta/PS (в тесте U Манна–Уитни  $p = 0,081$ ;  $p = 0,061$  и  $p = 0,049$  соответственно для первого, второго и третьего сеансов).

Техническими сложностями при достижении целевого объема были недостаточный забор крови и редко – частичное тромбирование кровопроводящего контура, а также высокое трансмембранное давление. Осложнения чаще наблюдались у пациентов, не достигших целевого объема (табл. 3). Количество наблюдений (и осложнений) было недостаточным для того, чтобы оценить относительное значение факторов, через которые реализуется сложность достижения целевого объема у ряда пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Со времени появления свидетельств о необходимости достижения определенного целевого конвекционного объема при проведении он-лайн ГДФ и обнародования позиции EUDIAL Group (24 л за сеанс) опубликован целый ряд исследований, направленных как на подтверждение такой необходимости, так и на поиск путей достижения целевого объема [10].

Таблица 3

## Осложнения, связанные с достижением целевого объема замещения

## Adverse effects while achieving target substitution volume

Сеанс	Осложнение	Всего	У не достигших (n <sub>1</sub> )	У достигших (n <sub>2</sub> )	Сравнение групп
1-й сеанс (n <sub>1</sub> = 49) (n <sub>2</sub> = 18)	ТМД	2	2	1	8/18 v. 1/49 $\chi^2$ -тест p < 0,0001
	Тромб	1			
	Забор	6	6		
2-й сеанс (n <sub>1</sub> = 52) (n <sub>2</sub> = 15)	ТМД	1	1		5/15 v. 0/52 $\chi^2$ -тест p < 0,0001
	Тромб				
	Забор	4	4		
3-й сеанс (n <sub>1</sub> = 55) (n <sub>2</sub> = 12)	ТМД	1		1	2/12 v. 1/55 $\chi^2$ -тест p = 0,024
	Тромб	2	2		
	Забор				
Всего		17	15	2	

*Примечание.* ТМД – рост трансмембранного давления выше 300 мм рт. ст.; тромб – визуальные признаки частичного тромбирования экстракорпорального контура; забор – невозможность установить достаточно высокий кровоток, чтобы фильтрационная фракция не превышала 30%.

Поскольку в наблюдательных исследованиях обычно фиксируется высокая частота переводов между модальностями диализной терапии, для построения адекватной модели требуются усложненные статистические методы. Для сопоставления результатов лечения ГДФ с объемами замещения более 21 л за сеанс из почти 48 тыс. пациентов (369 центров в 12 странах) были отобраны 1590 вновь принятых на диализ пациентов с сопоставленной вероятностью назначения ГДФ (propensity score matched) и с учетом взвешивания обратной вероятности прекращения наблюдения (цензурирования) – (Inverse Probability of Censoring Weighting – IPCW). Относительный риск смерти при ГДФ для такой группы составил 0,501 (95% ДИ 0,366–0,684; p < 0,001). В относительно выигрышной ситуации оказывались пациенты без сахарного диабета, пациенты в возрасте 65–74 года, с ожирением и с высоким АД [11].

Поиски целевого конвекционного объема, достаточного для получения преимуществ в выживаемости, продолжены и в другом ретроспективном исследовании на когорте 2293 вновь принятых на диализ пациентов за 101-месячный интервал, судьба которых прослеживалась не менее двух лет. Относительная выживаемость пациентов на ГДФ в регрессионном анализе с нелинейной (кубической) моделью (скорректированной на возраст, пол, индекс коморбидности Чарлсон, тип сосудистого доступа, альбумин, Kt/V и log СРБ) росла при увеличении конвекционного объема примерно с 55 л/нед. (18,5 л/сеанс) до 75 л/нед. (25 л/сеанс). Выделив из групп пациентов с верхним тертилем достигнутых объемов (>21,6 л/сеанс) и нижним тертилем (<18,8 л/сеанс) сопоставленные группы по вероятности назначения высокообъемной и низкообъемной ГДФ, авторы получили преимущество в выживаемости в 3,42 раза (95% ДИ 1,68–6,98); p < 0,001) [12].

Если в первом опубликованном анализе (2009 г.) достигнутых конвекционных объемов этот показатель превысил целевой в 6 л/ч (24 л/сеанс) только у 18% пациентов, то в последующем эта доля быстро росла [13].

Дополнительный анализ результатов рандомизированного исследования CONTRAST не продемонстрировал замедления прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при ГДФ в сравнении с низкопоточным ГД: в 4-летнем наблюдении не достигли статистической значимости различия в скорости изменения массы левого желудочка (–0,9 г/год [95% ДИ –8,9 –7,7] v. 12,5 г/год [95% ДИ –3,0 –27,5]; p = 0,13) и фракции выброса (–0,3%/год [95% ДИ –2,3% –1,8%] v. –3,4%/год [95% ДИ –5,9% – 0,9%]; p = 0,17). Различий не было как в целом в группах, так и при анализе по подгруппам по возрасту, остаточной функции почек, сроку диализа, наличию диабета, сердечно-сосудистой патологии в анамнезе или по конвекционным объемам [14].

Авторы CONTRAST в дополнительном вторичном анализе для подгруппы в 116 пациентов с наибольшими конвекционными объемами (верхняя тертиль) построили регрессионные модели без коррекции, с коррекцией на ряд потенциально влияющих параметров и с дополнительной коррекцией на продолжительность сеанса ГДФ. Относительные риски в сравнении с ГД составили 0,61, 0,62 и 0,64 соответственно, то есть включение в модель продолжительности сеанса не изменило существенно снижение риска, и таким образом, преимущество в выживаемости для высокообъемной ГДФ не зависело от продолжительности сеанса [15]. В нашем исследовании большая продолжительность сеанса была связана с увеличением шанса на достижение целевого объема на 39%. Более того, само увеличение продолжительности сеанса может приводить к повышению гемоди-

намической стабильности [16], что, в свою очередь, позволяет увеличивать конвекционный транспорт.

В обновлении 2015 г. Кохрановского обзора 2006 г. отмечена исключительно высокая вариабельность результатов исследований по ГДФ, не позволяющая из-за большого доверительного интервала делать определенные выводы в отношении общей летальности (11 исследований, 3396 участников: ОР смерти 0,87, 95% ДИ 0,72–1,05;  $I^2 = 34\%$ ), но сердечно-сосудистая летальность снижалась достоверно (6 исследований, 2889 участников: ОР смерти 0,75 (95% ДИ 0,61–0,92;  $I^2 = 0\%$ ). В другом метаанализе [2] (6 исследований – с весовым вкладом последних трех крупных рандомизированных исследований в 95%) относительные риски общей и сердечно-сосудистой летальности для ГДФ оценены как 0,84 (95% ДИ 0,73–0,96) и 0,73 (95% ДИ 0,57–0,92). К объединению данных по результатам высокообъемной ГДФ (и установке целевых значений, в частности) авторы рекомендуют относиться с осторожностью, поскольку в трех исследованиях порог, определяющий высокообъемную ГДФ, установлен различным. Кроме того, кровотоки оказались существенно различными, а детали качества сосудистого доступа не представлены ни в одной публикации; теоретически высокий кровоток может обеспечивать большие конвекционные объемы, с одной стороны, и отражать лучшее клиническое состояние пациента (связанное с лучшей выживаемостью) – с другой [2].

В наблюдательном неинтервенционном исследовании среди 3315 пациентов в 6 европейских странах достижение целевого объема замещения (выше 21 л/сеанс – в 81,5% случаев) связано было со старшим возрастом, большей площадью мембраны диализатора, скоростью кровотока и продолжительностью сеанса; негативными факторами были большой индекс массы тела, мужской пол, более высокий гематокрит и первый сеанс в неделю в сравнении со вторым. Медиана конвекционного объема составила 24,7 (ИР 22,0–27,4) л/сеанс; фильтрационная фракция –  $28,3 \pm 4,1\%$  [17].

В нашем исследовании возраст не различался среди пациентов, достигших и не достигших целевого объема; возраст не вошел и в модель множественной регрессии в качестве независимой переменной. Возможно, сказалось различие в среднем возрасте в этих исследованиях  $54 \pm 13$  v.  $65 \pm 14$  лет при близких сроках ЗПТ  $66 \pm 65$  v.  $61$  (ИР 25–117) месяцев.

В одномесечном наблюдательном исследовании в двух португальских клиниках среди 366 пациентов в множественном логистическом анализе оценены факторы, способные повлиять на достижимость объема замещения не менее 21 л/сеанс. Авторы выделили уровень альбумина выше 42 г/л, кровоток выше 350 мл/мин в сравнении с диапазо-

ном 300–350 мл/мин, более старший возраст, продолжительность сеанса, большую фильтрационную фракцию; негативным фактором был центральный венозный катетер в качестве сосудистого доступа. Медиана конвекционного объема составила 26,4 (ИР 24,1–28,0) л/сеанс; фильтрационная фракция –  $26,9 \pm 3,0\%$  [18].

В специально спланированном исследовании показано, что каждые 50 мл/мин увеличения кровотока соответствуют увеличению конвекционного объема на 8–12 мл/мин [19]. По нашей оценке, скорость кровотока в начале исследования была ниже у не достигших целевого объема: три пациента, не достигших на первом сеансе целевого объема, перешли в категорию достигших при увеличении скорости кровотока на 30–50 мл/мин. Но в модель множественной бинарной регрессии в качестве независимой переменной скорость кровотока не вошла. Возможно, имело значение, что при близких средних скоростях кровотока в нашем и других исследованиях (>350 мл/мин) разброс этих значений был в три раза меньше (коэффициент вариации 6% v. 15–18% [12, 17, 18]).

По-видимому, относительную ценность полученных при применении высокообъемной ГДФ результатов следует оценивать и в рамках анализа соотношения цена/эффективность, которое в канадской ветви исследования CONTRAST составило 53 тыс. канадских долларов за скорректированный на качество год жизни (QALY) в сравнении с 93 тыс. канадских долларов за 1 QALY за сам факт проведения диализа (низкопоточного) в сравнении с отказом от лечения (смертью) [20]. В европейской ветви CONTRAST увеличение стоимости на 1 QALY за счет ГДФ в сравнении с ГД составило €87 679 и в анализах чувствительности не уменьшалось менее €140 000 даже при самых благоприятных предположениях, таких как высокообъемная ГДФ [21]. Оценка ГДФ в целом в сравнении с ГД по материалам диализной практики в Японии дала прибавку в 1 QALY за дополнительные 20 589 USD в год [22].

Следует также учитывать дополнительные возможные последствия. Например, перевод на ГДФ снижал уровни  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в проспективном наблюдении, особенно у пациентов с исходно высокими значениями [23]. Ожидаемое снижение резистентности к ЭПО в первично спланированном анализе рандомизированного исследования CONTRAST (в условиях проведения и ГД, и ГДФ на ультрачистом диализирующем растворе) не подтверждено [24]. В то же время в этом исследовании продемонстрировано отсутствие тренда повышения уровня СРБ и IL-6 за время наблюдения у пациентов на ГДФ в сравнении с пациентами на ГД (различия в скоростях нарастания +20% в год для СРБ и +16% в год для IL-6). При этом различий в скорости повы-

шения уровня альбумина в ходе исследования не отмечено [25]. Напротив, в небольшом перекрестном рандомизированном исследовании REDERT 40 пациентов по 6 месяцев лечились на стандартном ГД и ГДФ со средним конфекционным объемом  $23,8 \pm 2,3$  л/сеанс; индекс резистентности к ЭПО на ГДФ снижался с  $9 \pm 6$  до  $7 \pm 5$  МЕ/нед/кг/Нб,  $p < 0,05$ . Авторы предположили, что это может быть связано с более низкими уровнями гепсидина на ГДФ (коэффициент детерминации в регрессии –  $0,258$ ;  $p < 0,001$ ) [26].

С трудом выявляемые различия в объективных результатах контрастируют с оценками самими пациентами результатов лечения в открытых, хоть и рандомизированных исследованиях. Группа в 36 пациентов, переведенных с низкопоточного ГД на ГДФ, в сравнении с группой 36 пациентов, переведенных на высокопоточный ГД, демонстрировала подавляющее преимущество ГДФ перед высокопоточным ГД: с высокой достоверностью ( $p < 0,0001$ ) реже были судороги ( $3 \pm 5$  v.  $55 \pm 8$ ), зуд ( $9 \pm 10$  v.  $48 \pm 10$ ), боли в суставах и скованность ( $24 \pm 10$  v.  $83 \pm 8$ ), а также улучшалось настроение ( $94 \pm 9$  v.  $28 \pm 16$ ), сексуальная функция ( $57 \pm 10$  vs.  $5 \pm 5$ ) и социальная активность ( $82 \pm 9$  vs.  $15 \pm 8$ ) [27]. Систематический обзор литературы не подтвердил преимуществ ГДФ в отношении качества жизни пациентов [28].

В целом, как заключают авторы CONTRAST, скорее подходы к лечению, а не характеристики пациентов определяют достигнутые конвекционные объемы [29]: в *post hoc* анализе среди большей части ветви ГДФ исследования CONTRAST (316 пациентов из 358), имевших полный набор данных за 6 месяцев, только продолжительность сеанса и скорость кровотока, а в меньшей степени – длительность ЗПТ и уровни альбумина и гематокрита – были связаны с конвекционным объемом, но не параметры сосудистого доступа или характеристики диализатора.

Использование в качестве целевого параметра объема замещения в 24 л/сеанс в нашем коротком исследовании оказалось безопасным, но позволило увеличить долю пациентов, достигших общего конвекционного объема более 24 л до 90% в сравнении с результатами некоторых других исследований [17, 18].

Ограничением настоящего исследования является его короткая продолжительность и ограниченное число пациентов, преимуществом – проспективный интервенционный характер и неизбирательное включение пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, для достижения целевого объема в 24 л за сеанс необходимо обеспечить эффективный забор крови из сосудистого доступа, це-

лесообразно увеличивать время сеанса и площадь диализатора, не допуская роста трансмембранного давления; значимая сердечно-сосудистая коморбидность затрудняет достижение целевого конвекционного объема. Накапливающиеся данные международных и национальных исследований пока приводят к неоднозначным выводам о необходимых значениях конвекционных объемов при ГДФ и путях их достижения, что требует продолжения исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Сабодаш АБ. Гемодиализация: внимание на объем (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014; 16 (1): 128–138. Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Sabodash AB. Hemodiafiltration: attention on the volume. Review. *Nephrologia i Dialys = Nephrology and Dialysis*. 2014; 16 (1): 128–138 [English abstract].
2. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP et al. Clinical Evidence on Hemodiafiltration: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Seminars in Dialysis*. 2014; 27 (2): 119–127. PMID: 24738146.
3. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May; 20; 5: CD006258. doi:10.1002/14651858.CD006258.pub2.
4. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes (CONTRAST). *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (6): 1087–1096. doi:10.1681/ASN.2011121140.
5. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M et al. 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 (1): 192–202. doi:10.1093/ndt/gfs407.
6. Tattersall JE, Ward RA. EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (3): 542–550. doi:10.1093/ndt/gfs530.
7. Земченков ГА, Сабодаш АБ, Казанцева НС, Макарова ОВ, Земченков АЮ. Классические и on-line методы измерения Kt/V: сопоставления и надежность. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (2): 128–138. Zemchenkov GA, Sabodash AB, Kazantseva NS, Makarova OV, Zemchenkov AY. Classic and on-line methods for Kt/V measurement: comparison and reliability. *Nephrologia i Dialys = Nephrology and Dialysis*. 2015; 17 (2): 128–138 [English abstract].
8. Земченков АЮ, Андрусев АМ. О рекомендациях Российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ*. 2015;

- 17 (1): 20–28. Zemchenkov AY, Andrushev AM. Dialysis therapy quality evaluation criteria. *Nephrologia i Dialys = Nephrology and Dialysis*. 2015; 17 (2): 20–28 [English abstract].
9. Grooteman MPC. Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration? Feasibility Study in Preparation of the Convective Transport Study (CONTRAST II). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877499> Last updated: June 2, 2015, accessed 25.07.15.
  10. Chapdelaine I, de Roij van Zuidewijn CLM, Mostovaya IM, Lévesque R, Davenport A, Blankestijn PJ et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J*. 2015; 8: 191–198 doi:10.1093/ckj/sfv003.
  11. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, Ponce P, Merello JJ, Gurevich K et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron*. 2015; 129 (3): 179–188. doi:10.1159/000371446.
  12. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015 May; 6. doi:10.1038/ki.2015.139 [Epub ahead of print].
  13. Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R et al. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in postdilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3493–3499. doi:10.1371/journal.pone.0039783.
  14. Mostovaya IM, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Kamp O, Lévesque R et al. A randomized trial of hemodiafiltration and change in cardiovascular parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9 (3): 520–526. PMID: 24408114.
  15. de Roij van Zuidewijn CL, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ, Lévesque R, van den Dorpel MA et al. Treatment Time or Convection Volume in HDF: What Drives the Reduced Mortality Risk? *Blood Purif*. 2015; 40 (1): 53–58. PMID: 26111967.
  16. Cornelis T, van der Sande FM, Eloot S, Cardinaels E, Bekers O, Damoiseaux J et al. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 247–256. doi:10.1053/j.ajkd.2014.02.016.
  17. Marcelli D, Kopperschmidt P, Bayh I, Jirka T, Merello JJ, Ponce P et al. Modifiable factors associated with achievement of high-volume post-dilution hemodiafiltration: results from an international study. *Int J Artif Organs*. 2015; 38 (5): 244–250. doi:10.5301/ijao.5000414.
  18. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A et al. High-volume postdilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *Artif Organs*. 2015; 39 (2): 142–149. doi:10.1111/aor.12345.
  19. Maduell F, Ojeda R, Rodas L, Rico N, Fontseré N, Arias M et al. On-line haemodiafiltration with auto-substitution: assessment of blood flow changes on convective volume and efficiency. *Nefrologia*. 2015; 35 (1): 50–57. 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.12726.
  20. Lévesque R, Marcelli D, Cardinal H, Caron ML, Grooteman MP, Bots ML et al. Cost-Effectiveness Analysis of High-Efficiency Hemodiafiltration Versus Low-Flux Hemodialysis Based on the Canadian Arm of the CONTRAST Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Jun; 14 [Epub ahead of print]. PMID: 26071951.
  21. Mazairac AH, Blankestijn PJ, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH et al. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the Convective Transport Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (7): 1865–1873. doi:10.1093/ndt/gft045.
  22. Takura T. Cost-effectiveness of hemodialysis in Japan. *Contrib Nephrol*. 2015; 185: 124–131. doi:10.1159/000380976.
  23. Uhlin F, Magnusson P, Larsson TE, Fernström A. In the backwater of convective dialysis: decreased 25-hydroxy vitamin D levels following the switch to online hemodiafiltration. *Clin Nephrol*. 2015; 83 (6): 315–321. doi:10.5414/CN108468.
  24. van der Weerd NC, den Hoedt CH, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Lévesque R et al. Resistance to erythropoiesis stimulating agents in patients treated with online hemodiafiltration and ultrapure low-flux hemodialysis: results from a randomized controlled trial (CONTRAST). *PLoS One*. 2014 Apr; 17; 9 (4): e94434. doi:10.1371/journal.pone.0094434. eCollection 2014.
  25. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Mazairac AH, Penne EL et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 2014; 86 (2): 423–432. doi:10.1038/ki.2014.9.
  26. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (4): 682–689. doi: 10.1093/ndt/gfu345.
  27. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif*. 2015; 40 (1): 84–91. PMID: 26138546.
  28. Panteli D, Wittenbecher F, Busse R. [Hemodiafiltration compared to hemodialysis regarding all-cause mortality and quality of life: a systematic review]. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr*. 2015; 140 (11): e114–119. doi: 10.1055/s-0041-102110.
  29. Chapdelaine I, Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Lévesque R et al. Treatment policy rather than patient characteristics determines convection volume in online post-dilution hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2014; 37: 229–237. doi: 10.1159/000362108.

Статья поступила в редакцию 30.07.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 30.07.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-72-76

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА, КРАТКОСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДКОВООБРАЗНОЙ ПОЧКИ

*Ш.Р. Галеев*

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Опыт проведения операций по трансплантации подковообразных почек ограничен. Часто трансплантологи отказываются использовать подковообразные почки в связи с рядом серьезных аномалий сосудов и верхних мочевых путей у этих органов. Однако постоянный дефицит донорских органов и увеличение числа пациентов в листе ожидания на трансплантацию почки заставляют пересмотреть наши подходы к селекции донорских органов. Целью данной работы было продемонстрировать наш результат трансплантации подковообразной почки.

*Ключевые слова:* подковообразная почка, аномалии почек, трансплантация почки.

## SURGICAL TECHNIQUE, SHORT- AND LONG-TERM RESULTS OF THE HORSESHOE KIDNEY TRANSPLANTATION

*Sh.R. Galeev*

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation

Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

The experience of horseshoe kidney transplant operations is significantly restricted. Transplant surgeons often refuse to use horseshoe kidney due to a number of serious abnormalities of vessels and upper urinary tract in these organs. However, the constant shortage of donor organs and an increase in patients on the waiting list for kidney transplantation make us reconsider our approach to the selection of donor organs. The aim of this work was to demonstrate our result of horseshoe kidney transplantation.

*Key words:* horseshoe kidney, kidney anomalies, kidney transplantation.

Постоянный дефицит донорских органов приводит к необходимости постоянного расширения критериев к прижизненным и посмертным донорам. Одним из таких критериев являются анатомические вариации, характеризующиеся атипичным анатомическим строением донорского органа, но не имеющих функциональных отклонений. Использование подобных органов возможно, однако требует применения особых технических приемов, направленных на восстановление адекватного кровообращения донорского органа и обеспечения адекватного оттока [3, 4].

Сращение почек – аномалия, характеризующаяся слиянием двух почек в один орган, мочеточники которого заканчиваются в мочевом пузыре на обычных местах. Наиболее характерными признаками этой

аномалии являются неправильное положение одной или обеих почек по отношению друг к другу и их сращение между собой. Наиболее часто встречается подковообразная почка, которая обнаруживается в соотношении 1:425 вскрытий и встречается в два раза чаще у мужчин, чем у женщин. Подковообразная почка чаще состоит из симметричных, одинаковых по размеру почек. В ряде случаев одна или обе почки могут быть удвоены, тогда почка может становиться асимметричной. Сращение нижних полюсов отмечается больше чем в 90% всех наблюдений подковообразных почек. Перешеек подковообразной почки, соединяющий сегменты обеих половин, может быть представлен полоской соединительно-тканной перемычки или же массивным мостом, состоящим из коркового слоя почечной ткани. В большинстве

**Для корреспонденции:** Галеев Шамиль Ринатович. Адрес: 420101, г. Казань, проспект Ямашева, 101-49. Тел. (917) 237-16-50. E-mail: shamil80@bk.ru.

**For correspondence:** Galeev Shamil Rinatovich. Address: 101-49, prospect Yamasheva, Kazan, 420101, Russian Federation. Tel. (917) 237-16-50. E-mail: shamil80@bk.ru.

случаев перешеек почки располагается на уровне IV или V поясничного позвонка перед магистральными сосудами (аортой, нижней полой веной, общими подвздошными сосудами), которые прижимаются к позвоночному столбу перешейком. В 6–10% случаев перешеек подковообразной почки располагается между аортой и нижней полой веной и крайне редко – между позвоночным столбом и сосудами. Из-за того что перешеек как бы сближает почки, каждая из половин подковообразной почки лежит ближе к позвоночному столбу, чем нормальные почки. Лоханка подковообразной почки располагается по передней поверхности, а кровоснабжение отличается большим разнообразием числа и хода сосудов [1, 2].

Мы представляем клинический случай пересадки разделенного подковообразного почечного трансплантата, выполненной в нашем центре.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Донор – мужчина, скончавшийся в результате острого нарушения мозгового кровообращения (разрыва аневризмы сосуда головного мозга). Диагноз смерти мозга констатирован в 8.00 24.03.2014 г. Основные объективные данные, показатели инструментальных и лабораторных методов на исследования, полученные к моменту эксплантации, представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Показатели донора

#### Donor data

Возраст	53 года
Группа крови	0(I)
Резус-фактор	Положительный
Креатинин крови на момент поступления	91 мкмоль/л
Креатинин крови на момент эксплантации	109 мкмоль/л
Натрий на момент эксплантации	190 ммоль/л
Темп диуреза (последний час перед эксплантацией)	1800 мл/ч
Размер правой почки по данным УЗИ	92 мм
Размер левой почки по данным УЗИ	96 мм
Сроки проведения эксплантации	24.03.2014 (9.25–10.45)

При проведении лапаротомии и ревизии органов брюшной полости установлено наличие тканевого компонента, перекрывающего брюшной отдел аорты и нижнюю полую вену над областью бифуркации. При прослеживании хода данной структуры установлено, что им является перешеек – область сращения нижних полюсов обеих почек. Установлен диагноз «подковообразная почка». С целью обеспечения доступа для канюляции магистраль-

ных сосудов перешеек пересечен между двумя зажимами «Федора», лигированы артериальные сосуды, питающие область перешейка (рис. 1). Проведена типичная перфузия висцеральных органов раствором Custodiol, объемом 10 л и температурой +4 °С. Почки изъяты раздельно. При проведении диссекции левая почечная вена отсечена от нижней полой вены; нижняя полая вена пересечена на уровне нижнего края печени сверху и над бифуркацией, в области канюляции нижней полой вены снизу. Аорта рассечена по средней линии по передней и задней поверхности и поперек на уровне верхней брыжеечной артерии сверху с отступом 4 см от области бифуркации в месте канюляции аорты снизу.

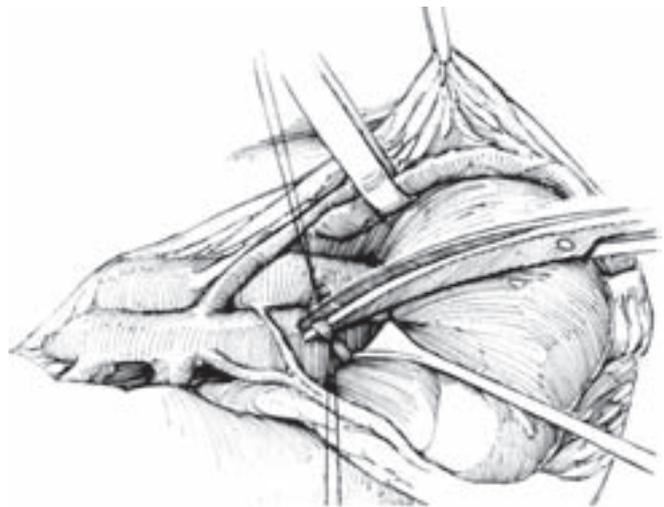


Рис. 1. Пересечение артериальных сосудов, питающих область перешейка подковообразной почки

Fig. 1. The transection of arteries feeding Isthmus region of horseshoe kidney

После эксплантации обе половины подковообразной почки уложены в стерильные пакеты и залиты консервирующим раствором Custodiol при температуре +4 °С.

В экстракорпоральных условиях при холодовой ишемии оба почечных трансплантата обработаны: удалена паранефральная клетчатка, мобилизованы почечные сосуды. В области перешейка удалены нежизнеспособные участки почечной ткани, зоны резекций обеих почек обработаны П-образными швами, Polisorb 3.0. Почечная вена правой половины подковообразной почки удлинена за счет пластики нижней полой вены. Таким образом, в окончательном виде правый почечный трансплантат был представлен правой половиной подковообразной почки размером 128 × 45 × 38 мм, с двумя артериями и одной веной, удлинённой за счет нижней полой вены, а левый – левой половиной подковообразной почки размером 126 × 47 × 36 мм с двумя артериями и одной почечной веной (рис. 2–3).



Рис. 2. Правый почечный трансплантат

Fig. 2. Right kidney transplant



Рис. 3. Левый почечный трансплантат

Fig. 3. Left kidney transplant

Обе почки были трансплантированы. Левая половина подковообразной почки пересежена в левую подвздошную область: обе почечные артерии анастомозированы в наружную подвздошную артерию по типу «конец в конец», почечная вена – в наружную подвздошную вену по типу «конец в конец». Сосудистые анастомозы формировались непрерывными швами Surgipro 5.0. Мочеточник пересежен в мочевой пузырь по экстравезикальной методике Witzel-Sampson-Lich с интубацией внутренним стентом (рис. 4).

Правая половина – в правую подвздошную область по аналогичной методике. Общая характеристика реципиентов донорской почки представлена в табл. 2.

Обе пациентки получили двойную индукцию иммуносупрессивной терапии, основанной на антитимоцитарном иммуноглобулине и анти-CD-25 антителах, с четвертых суток переведены на стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (Такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон).

Течение раннего послеоперационного периода представлено в табл. 3.

С целью динамического контроля за состоянием трансплантированной почки пациентам в раннем

посттрансплантационном периоде проводилось ультразвуковое исследование на аппарате Philips с применением конвексного датчика частотой 5–2 и 7–4 МГц по стандартной методике, которое заключалось в оценке состояния трансплантата, топометрии трансплантата, оценке состояния околопочечного пространства, цветной доплерографии, спектральной доплерографии. При оценке состоя-



Рис. 4. Окончательный вид трансплантированной «левой почки»

Fig. 4. The final view of the transplanted «left kidney»

Таблица 2

**Общая характеристика реципиентов разделенного подковообразного почечного трансплантата**  
**General data of divided horseshoe kidney transplant recipients**

Признаки	Пациент Г.	Пациент Р.
Сроки проведения операции	25.03.2014 (00.00–04.00)	25.03.2014 (00.00–04.00)
Дата рождения	09.10.1968	31.10.1966
Возраст на момент пересадки	45 лет	47 лет
Пол	Ж	Ж
Диагноз	Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. Нефрэктомия слева	Хронический гломерулонефрит (Неверифицирован)
Время на диализе до трансплантации	39 мес.	81 мес.
Группа крови	В (III)	0 (I)
Несовпадения по антигенам	25%	50%
Время холодовой ишемии	16 ч	16 ч

**Характеристика раннего посттрансплантационного периода**  
**Description of early period after transplantation**

Признаки	Пациент Г.	Пациент Р.
Сроки пребывания в интенсивной терапии	1 сут	1 сут
Функция почечного трансплантата	Отсроченная	Отсроченная
Количество сеансов гемодиализа	3	3
Сроки удаления дренажей	5-е сут	5-е сут
Сроки удаления катетера Фолей	7-е сут	7-е сут
Выписка	20-е сут	20-е сут
Уровень креатинина на момент выписки	134 мкмоль/л	129 мкмоль/л

ния трансплантата определялся контур почки, однородность и экзогенность паренхимы, состояние почечного синуса, чашечно-лоханочной системы и мочеточника. При топографии трансплантата устанавливались размеры (длина, ширина и толщина) почечного трансплантата, толщина коркового слоя, оценивалась высота пирамидок, размер центрального эхокомплекса. Оценка состояния околопочечного пространства сводилась к поиску свободной жидкости. Особое внимание при исследовании уделялось состоянию нижнего полюса почечных трансплантатов – мест разделения подковообразной почки – ввиду описанного в литературе осложнения в виде некроза области рассеченного перешейка и образования мочевого затека [5]. Ни у одной из пациенток осложнений подобного рода обнаружено не было. В заключение оценивался характер кровотока спектральной доплерографией, определялись систолическая, диастолическая скорости кровотока и индексы резистентности в магистральной, доле-вых, сегментарных, дуговых и междольковых артериях (рис. 5–6).

Обе пациентки были выписаны на 20-е сут после трансплантации при уровне креатинина сыворотки 134 мкмоль/л у пациентки Г. и 129 мкмоль/л у пациентки Р.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тщательная оценка функционального состояния донорского органа, характер и симметричность распределения функциональной почечной паренхимы, варианты строения и возможность разделения перешейка, а также учет особенностей артериального и венозного сосудистого русел, выполняемые на этапе лапаротомии и последующих манипуляций, являются факторами, позволяющими отобрать почки, применимые для последующей трансплантации [6, 9]. После разделения подковы особое внимание должно быть уделено области рассечения перешейка и тщательному, герметичному его ушиванию с целью обеспечения гемостаза и профилактики развития мочевых свищей. Отсроченная функция обоих почечных трансплантатов может быть объяснена вы-

соким уровнем натрия у донора на момент эксплантации относительно длительным сроком холодовой ишемии, и возможно, несколько большим сроком вторичной тепловой ишемии, возникшим из-за необходимости формирования двух артериальных анастомозов. Снижение уровня креатинина как маркера восстановления функции почечного трансплантата началось с 9-х сут после трансплантации

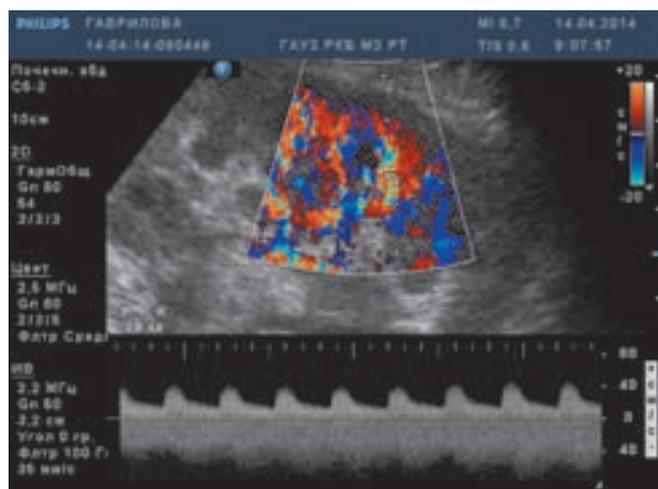


Рис. 5. Эхосонаграммы левой половины подковообразной почки у пациентки Г.

Fig. 5. Ultrasonic scan of the left half horseshoe kidney patient G.

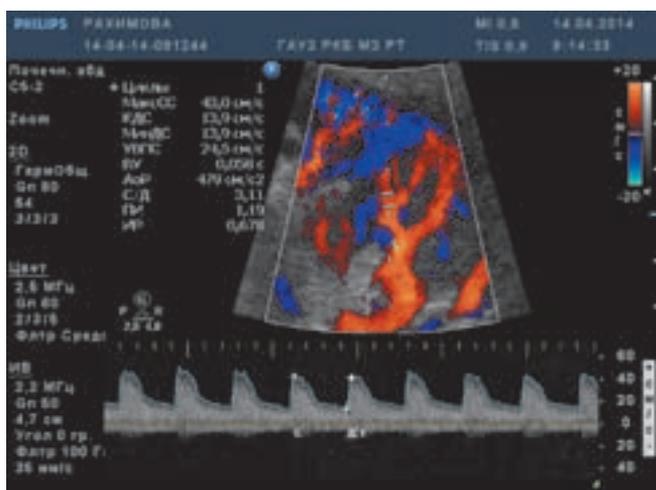


Рис. 6. Эхосонограммы правой половины подковообразной почки у пациентки Р.

Fig. 6. Ultrasonic scan of the right half horseshoe kidney patient R.

и сопровождалось снижением индекса резистентности с 0,9 до 0,68–0,69 и выходом на стабильную функцию в течение 20 дней. Уровень почечной функции у обеих реципиентов в течение 12 мес. после трансплантации представлен на рис. 7.

Несмотря на то что первая трансплантация подковообразной почки была выполнена в 1975 г. R.P. Nelson и J.M. Palmer [8], подковообразная почка является недостаточно используемым ресурсом при посмертном донорстве органов [7]. Однако данные обзора литературы и наше наблюдение демонстрируют возможность достижения удовлетворительного результата у обоих пациентов, получивших по половине подковообразной почки.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. *Возианов АФ, Люлько АВ.* Атлас – руководство по урологии. В 3 томах. Днепр, 2001. *Vozianov AF, Lyul'ko AV.* Atlas – rukovodstvo po urologii. V 3 tomakh. Dnepr, 2001.



Рис. 7. Динамика показателей концентрации креатинина у пациентки Г. и пациентки Р. в течение 12 мес. после трансплантации почки

Fig. 7. Creatinine changes in patient G. and the patient R. during 12 months after renal transplantation

2. *Лопаткин НА.* Аномалии мочеполовой системы / НА Лопаткин, АВ Люлько. – Киев: Здоров'я, 1987: 416. *Lopatkin NA.* Anomalii mocheполоvoy sistemy / NA Lopatkin, AV Lyul'ko. Kiev: Zdorov'ya, 1987: 416.

3. *Мойсюк ЯГ.* Трансплантация почки: Практическое руководство/ ЯГ Мойсюк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 848. *Moysyuk YaG.* Transplantatsiya pochki: Prakticheskoe rukovodstvo/ YaG Moysyuk. M.: GEOTAR-Media, 2013: 848.

4. *Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / СВ Готье, ИИ Агапов, ДГ Ахаладзе (и др.); под редакцией СВ Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 346. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom V. 2013 / SV Got'e, II Agapov, DG Akhaladze (i dr.); pod redaktsiey SV Got'e. M.–Tver': Triada, 2014: 346.*

5. *Foster JT.* Segmental Renal Ischemia following Transplantation of Horseshoe Kidney as Separate Allografts / JT Foster, PE Morrissey. *Case Reports in Transplantation.* 2013; Article ID 852127: 3.

6. *Horseshoe kidney transplantation: an overview / Stroosma OB1, Scheltinga MR, Stubenitsky BM, Kootstra G. Clin Transplant.* 2000; 14 (6): 515–519.

7. *Horseshoe kidneys: an underutilized resource in kidney transplant / Pontinen T, Khanmoradi K, Kumar A, Kudsisi H, Cheng Kung S, Chewaproug D, Zaki R, Ortiz J. Exp Clin Transplant.* 2010; 8 (1): 74–78.

8. *Nelson RP.* Use of horseshoe kidney in renal transplantation: technical aspects / RP Nelson J. M. Palmer. *Urology.* 1975; 6 (3): 357–359.

9. *Transplantation of a Horseshoe Kidney / Mehdi Salehipour MD, Ali Bahador, Heshmatollah Salahi, Saman Nikeghbalian, Hamed Jalaeian, Hamid-Reza Davari, Seyed-Ali Malek-Hosseini. Archives of Iranian Medicine.* 2007; 10 (2): 239–241.

*Статья поступила в редакцию 30.10.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 30.10.2015*

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-77-89

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «БОЛЬШИХ» ТРАНСПЛАНТАТОВ ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

С.В. Готье, Т.А. Джанбеков, Д.Г. Ахаладзе

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Трансплантация левого латерального сектора печени зарекомендовала себя как радикальный и эффективный метод лечения диффузных и нерезектабельных очаговых болезней печени в педиатрической практике. В то же время хирургическое сообщество столкнулось с проблемой соответствия размеров трансплантата, полученного от взрослого человека, объему брюшной полости ребенка. В обзоре литературы представлены исторические аспекты развития данной отрасли трансплантологии, подходы к измерению необходимой, функциональной массы паренхимы печени, методы профилактики развития осложнений, связанных с использованием «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей первого года жизни. Кроме того, представлены новейшие данные по опыту измерения внутрибрюшного давления и развития синдрома интраабдоминальной гипертензии.

*Ключевые слова:* трансплантация печени детям, интраабдоминальная гипертензия, предоперационное обследование донора и реципиента.

## «LARGE-FOR-SIZE» LIVER LEFT LATERAL SECTION GRAFTS IN INFANTS

S.V. Gautier, T.A. Dzhanbekov, D.G. Akhaladze

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Transplantation of liver left lateral section (LLS) firmly established itself as a radical and effective method of treatment of advanced diffuse and unresectable focal liver diseases in pediatric patients. At the same time surgical community faced the challenge of matching the size of the adult donor's graft to the volume of the child's abdomen. Review of the literature presents historical aspects of transplantology, some approaches to measurement of the required liver parenchyma functional mass and methods to prevent complications associated with the usage of large LLS grafts in infants. In addition, the latest data on estimation of intra-abdominal pressure and development of intra-abdominal hypertension syndrome are also presented.

*Key words:* liver transplantation in infants, intra-abdominal hypertension, preoperative evaluation of donor and recipient.

### 1.1. НЕКОТОРЫЕ ФАКТЫ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Первая в мире попытка ортотопической трансплантации печени была предпринята Т.Е. Starzl в 1963 г. 3-летнему ребенку с билиарной атрезией, но пациент умер от кровотечения еще до конца оперативного вмешательства.

Последовавшая за этим череда трансплантаций печени была безуспешной, пока в 1967 г. Т.Е. Starzl

и его коллеги не сообщили о первой успешной трансплантации печени от посмертного донора ребенку [1].

В 1984 г. С.Е. Broelsch в США и Н. Bismuth во Франции независимо друг от друга выполнили первые трансплантации редуцированной (reduced-size) печени взрослого донора, тем самым расширив границы возможности трансплантологии в педиатрической практике [2, 3].

**Для корреспонденции:** Джанбеков Тимур Айдарбекович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (968) 653-50-21. E-mail: house-md@mail.ru.

**For correspondence:** Dzhanbekov Timur Aidarbekovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (968) 653-50-21. E-mail: house-md@mail.ru.

В СССР первая попытка трансплантации левой доли печени была предпринята в 1977 г. Э.И. Гальпериным (Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А., Лопухин Ю.М.) [4–6]. 20 марта 1997 г. С.В. Готье выполнил первую в СССР трансплантацию левого латерального сектора печени от родственного донора (матери) ребенку 3 лет с массой тела 11 кг (Готье С.В.) [7, 8].

Трансплантация левого латерального сектора печени стойко зарекомендовала себя как радикальный и эффективный метод лечения диффузных и нерезектабельных очаговых болезней печени в педиатрической практике [9–14].

В то же время хирургическое сообщество столкнулось с частым превышением объема трансплантата печени, необходимого и достаточного для данного реципиента. Дефицит массы тела детей, страдающих хроническими заболеваниями печени, приводит к несоответствию размеров брюшной полости реципиента и фрагмента печени донора, что может стать причиной развития интраабдоминальной гипертензии при попытке закрытия операционной раны. Повышение внутрибрюшного давления, и как следствие, развитие абдоминального компартмент-синдрома являются грозными осложнениями, требующими поиска путей их решения.

## 1.2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Предваряя повествование об основной проблеме, следует остановиться на наиболее часто встречающихся терминах и понятиях.

### Внутрибрюшное давление (ВБД)

Нормальный уровень ВБД составляет примерно 5 мм рт. ст. В некоторых случаях ВБД может быть существенно выше, например, при ожирении III–IV степени, а также после хирургических вмешательств на брюшной полости. За счет сокращения и расслабления диафрагмы ВБД несколько увеличивается и снижается при дыхании [15].

**Интраабдоминальная гипертензия** – стойкое повышение ВБД до 12 и более мм рт. ст., которое последовательно регистрируется при трех измерениях с интервалом в 4–6 ч.

### Классификация ИАГ

В России используется классификация ИАГ, предложенная Б.Р. Гельфандом в 2008 г.:

- I степень: ВБД 12–15 мм рт. ст.
- II степень: ВБД 16–20 мм рт. ст.
- III степень: ВБД 21–25 мм рт. ст.
- IV степень: ВБД > 25 мм рт. ст. [15].

В 2009 г. в Бразилии была предложена другая классификация ВБД. Коллеги считают, что длительно не купирующаяся интраабдоминальная гипертен-

зия может вести к развитию синдрома интраабдоминальной гипертензии (компартмент-синдрома):

- нулевая степень: ВБД 0–9 см H<sub>2</sub>O;
- I степень: ВБД 11–15 см H<sub>2</sub>O;
- II степень: ВБД 16,3–20,4 см H<sub>2</sub>O – умеренная ИАГ;
- III степень: ВБД 22–27 см H<sub>2</sub>O – тяжелая ИАГ;
- IV степень: ВБД 28,5–34 см H<sub>2</sub>O – умеренный абдоминальный компартмент-синдром (АКС);
- V степень: ВБД > 34 см H<sub>2</sub>O – тяжелый абдоминальный компартмент-синдром (АКС) [16].

### Синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ)

Это стойкое повышение ВБД более 20 мм рт. ст., которое ассоциируется с манифестацией органной недостаточности/дисфункции [17].

В отличие от интраабдоминальной гипертензии СИАГ не нуждается в классификации по уровню ВБД, ввиду того что этот синдром в современной литературе представлен как феномен «все или ничего» (то есть при развитии синдрома интраабдоминальной гипертензии при той или иной степени ИАГ дальнейшее увеличение ВБД не имеет значения) [15].

В контексте интраабдоминальной гипертензии следует упомянуть об абдоминальном перфузионном давлении (АПД), рассчитываемом по следующей формуле:

$$\text{АПД} = \text{САД} - \text{ВБД},$$

где САД – среднее артериальное давление; ВБД – внутрибрюшное давление.

По данным проведенных клинических исследований, АПД является наиболее точным предиктором висцеральной перфузии и служит одним из параметров, диктующих прекращение массивной инфузионной терапии [18–22]. Доказано, что уровень АПД ниже 60 мм рт. ст. напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов с ИАГ и СИАГ [19]. Еще одним предвестником развития ИАГ является снижение темпа мочеотделения, поскольку на изменение ВБД наиболее чувствительно и быстро реагирует функция почек, нежели артериальное давление. В результате развивается олигурия, являющаяся одним из первых визуальных признаков развития интраабдоминальной гипертензии. Поэтому, согласно данным М. Sugrue, необходимо рассчитывать фильтрационный градиент, который позволяет на ранних сроках установить развитие органной недостаточности [23].

### 1.3. МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ

Существуют два основных метода в измерении давления в брюшной полости: прямой и непрямой.

К прямому методу можно отнести те измерения, которые осуществляются при наличии доступа в брюшную полость. Непосредственно в брюшной полости давление можно измерить при лапароскопии, перитонеальном диализе либо при наличии лапаростомы. На сегодняшний день прямой метод считается наиболее точным, однако его использование ограничено. Как альтернатива описаны **непрямые методы** мониторинга ВБД, которые подразумевают использование соседних органов: мочевого пузыря, желудка, матки, прямой кишки, нижней полой вены.

В настоящее время «золотым стандартом» непрямого измерения ВБД является использование мочевого пузыря [15]. Эластичная и хорошо растяжимая стенка мочевого пузыря при объеме, не превышающем 25 мл, выполняет функцию пассивной мембраны и точно передает давление брюшной полости. Первым этот способ предложил I. Kroon и соавт. в 1984 г. Для измерения он использовал обычный мочевой катетер Фолея, через который в полость мочевого пузыря вводилось 50–100 мл стерильного физиологического раствора, после чего к нему присоединялся прозрачный капилляр, либо линейка, что позволяло измерить внутрипузырное давление. При этом за нулевую отметку принимался уровень лонного сочленения (рис. 1).

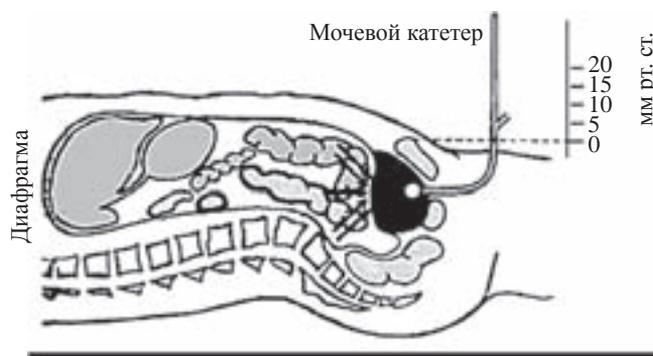


Рис. 1. Методика измерения внутрибрюшного давления через мочевой пузырь

Fig. 1. Methods of measuring intra-abdominal pressure through the bladder

Однако, используя этот метод, приходилось при каждом измерении собирать систему заново, что предполагало высокий риск развития восходящей инфекции мочевыводящих путей. В настоящее время разработаны специальные закрытые системы для измерения внутрипузырного давления. Некоторые из них подключаются к датчику измерения инвазивного давления и монитору. Другие системы являются полностью готовыми к использованию без дополнительных инструментальных оснащений.

При измерении внутрипузырного давления немаловажную роль играет скорость введения физиологического раствора и его температура, так как быстрое введение холодного раствора может привести к рефлекторному сокращению мочевого пузыря и повышению уровня внутрипузырного, а следовательно, и внутрибрюшного давления. Пациент при этом должен находиться в горизонтальном положении на ровной поверхности. Более того, адекватная анальгезия пациента в послеоперационном периоде обеспечивает расслабление мышц передней брюшной стенки, позволяя получить наиболее точные цифры ВБД [15].

Отсутствие данных о точном количестве вводимой жидкости в мочевой пузырь, необходимой для измерения ВБД, являлось одной из нерешенных проблем. Этому было посвящено немало международных исследований, по результатам которых доказано, что введение около 25 мл жидкости не приводит к искажению уровня внутрибрюшного давления, что было утверждено на согласительной комиссии по проблеме СИАГ в 2004 г. [24].

Отдельного внимания заслуживает частота измерения ВБД. Однозначный постулат на этот счет в настоящее время отсутствует. Так, G. Biancofiore, основываясь на опыте 106 ортотопических трансплантаций печени, обосновывает мониторинг ВБД через мочевой пузырь каждые 6 ч в течение первых трех суток после операции. Помимо ВБД автор предлагает оценку почасового диуреза и гемодинамических показателей, в число которых входят: среднее артериальное давление (САД), центральное венозное давление, давление в легочной артерии и минутный объем сердечного выброса.

Проведя ретроспективный анализ, G. Biancofiore с коллегами выявил высокий процент развития ИАГ у больных после трансплантации печени, который, по его данным, составил 32% [25]. Таким образом, опасения трансплантологов по поводу абдоминального компартмент-синдрома вполне оправданы, так как его развитие может привести к потере трансплантата за счет гипоперфузии, а впоследствии тромбозов аферентных и (или) эферентных сосудов пересаженного органа. Также увеличиваются сроки пребывания на ИВЛ, что повышает риск инфекционных осложнений, и как следствие, ухудшает прогноз выживаемости для пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [26].

Именно поэтому в алгоритм предоперационной подготовки больных должны входить точные измерения: объема предполагаемого трансплантата, размера брюшной полости реципиента и коэффициента массы печени, необходимый для удовлетворения нужд организма.

Согласно данным литературы, несмотря на обилие инструментальных методов визуализации

(СКТ, УЗИ, МРТ), сегодня нет четких критериев измерения объемов предполагаемого трансплантата, массы необходимой функциональной паренхимы и методов реконструкции передней брюшной стенки при трансплантации левого латерального сектора печени.

Считаем необходимым отдельно остановиться на наиболее распространенных аспектах указанных выше проблем.

### 1.4. МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ОБЪЕМА ТРАНСПЛАНТАТА ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ПЕЧЕНИ

На сегодняшний день для точного определения размера ЛЛС печени используют два инструментальных метода – ультразвуковое исследование и спиральную компьютерную томографию с 3D-моделированием. Многие авторы в предоперационной оценке объема ЛЛС печени отдают предпочтение компьютерной томографии. Другие же имеют альтернативную точку зрения. Так, Т. Natsuno в своей работе сравнил данные среднего расчетного объема левого латерального сектора печени 101 взрослому при помощи УЗИ и КТ (по данным УЗИ –  $261 \pm 118 \text{ см}^3$ , КТ-волюметрии –  $274 \pm 123 \text{ см}^3$ ). Автор пришел к выводу, что УЗИ имеет приемлемые уровни чувствительности и специфичности для рутинного измерения объема левого латерального сектора печени [27].

Еще одним важным параметром в измерении будущего трансплантата ЛЛС, который нужно учитывать в педиатрической практике, является его передне-задний размер. М. Kasahara ввел понятие «ratio of thickness» (RT) – отношение максимальной

толщины трансплантата к дорсо-вентральному размеру брюшной полости реципиента [28].

Наряду с расчетом graft-to-recipient weight ratio (GRWR), расчет RT, по мнению S. Sakamoto, может иметь решающее значение в выборе тактики операции. Данные показатели могут учитываться в принятии решения о необходимости редукции трансплантата ЛЛС печени. Он предлагает следующий алгоритм для предоперационной оценки выбора типа трансплантата (рис. 2).

Как видно из приведенной схемы, при показателях  $GRWR \geq 4,0\%$  или  $TR \geq 1$  встает необходимость редукции объема трансплантата. Далее вступает в силу показатель TR, который в случае превышения единицы диктует необходимость трансплантации моносегмента печени (сегмента 2), либо неанатомической редукции ЛЛС при значении этого коэффициента  $<1$ . Согласно предложенному автором алгоритму, трансплантация нативного левого латерального сектора может быть выполнена только при комбинации  $GRWR < 4\%$  и  $TR < 1$  [29].

Основываясь на данных КТ-волюметрии или УЗИ-измерения печени донора, можно уточнить объем ЛЛС с целью избежать получения слишком маленького или, напротив, слишком большого трансплантата. С этой целью были разработаны формулы, представленные ниже в таблице.

По мнению коллег из Японии, возраст, вес или рост не являются точными критериями для расчета необходимой массы печени, особенно у больных детей, которые зачастую отстают в физическом развитии. Считают целесообразным в качестве опорной точки брать площадь поверхности тела как индивидуальную величину в каждом конкретном случае [34]. На основании этого, используя

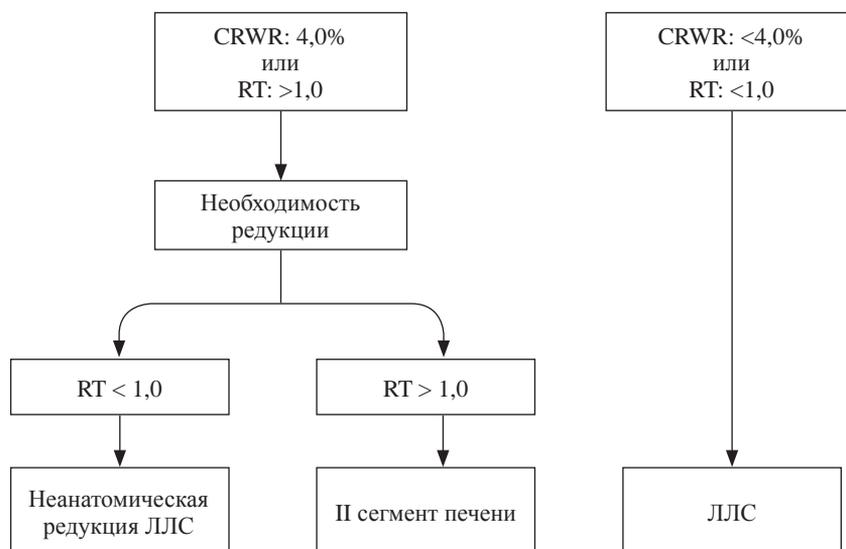


Рис. 2. Предоперационный алгоритм выбора типа трансплантата

Fig. 2. Preoperative algorithm for selecting the type of graft

**Формулы расчета стандартного объема печени**  
**Formula for calculating the standard liver volume**

Автор (год публикации)	Формула	Используемый материал (количество)
DeLand (1968)	$LV = 1020 \times BSA - 220$	Аутопсия ( 550)
Urata и др. (1995)	$LV = 706,2 \times BSA + 2,4$	КТ ( 96)
Noda и др. (1997)	$LV = 50,12 \times BW^{0,78}$	КТ ( 54)
Heinemann и др. (1999)	$LV = 1072,8 \times BSA - 345,7$	Аутопсия (1332)
Vauthey и др. (2002)	$LV = 18,51 \times BW + 191,8$	КТ (292)
Yoshizumi и др. (2003)	$LV = 772 \times BSA$	Трупные трансплантаты (1413)
Herden и др. (2013)	«Формула 1» для детей от 0 до 1 года: $LV = -143,062973 + 4,274603051 \times BH [cm] + 14,78817631 \times BW [kg];$	Аутопсия (246)
	«Формула 2» для детей от 1 года до 16 лет: $LV = -20,2472281 + 3,339056437 \times BH [cm] + 13,11312561 \times BW [kg]$	Аутопсия (142)

*Примечание.* LV – Liver Volume (объем печени); BSA – Body Surface Area (площадь поверхности тела); BW – Body Weight (масса тела); BH – Body High (рост) [30–35].

для вычисления метод простой регрессии, данных компьютерной томографии (исследовано 96 пациентов, в том числе 65 детей) К. Urata разработал формулу для расчета стандартного объема печени (см. табл.).

Еще одно исследование, направленное на вычисление стандартного объема печени, соответствующего возрасту, было проведено Т. Noda. В исследовании были включены 54 пациента в возрасте от 10 дней до 22 лет. Основываясь на данных компьютерной томографии, удалось вычислить объемные значения печени для лиц различного возраста, и тем самым, как и К. Urata, подтвердить корреляцию между возрастом и изменением объема печени [32].

Исходя из процентного отношения массы печени к массе тела реципиента (GRWR), Т. Kiuchi предлагает классифицировать трансплантаты на 5 групп:

А – очень маленький (extra-small-for-size) – XS; GRWR < 0,8%.

Б – маленький (small-for-size) – S; GRWR 0,8–1,0%.

В – средний (medium-for-size) – M; GRWR 1–3,0%.

Г – большой (large-for-size) – L; GRWR 3–5,0%.

Д – очень большой (extra-large-for-size) – XL; GRWR ≥ 5,0%.

Проанализировав данные 276 родственных трансплантаций печени, он пришел к выводу, что использование маленьких по размеру транспланта-

тов (менее 1% от массы тела реципиента) приводит к снижению его выживаемости. Вероятно, это происходит за счет большей травматизации гепатоцитов после реперфузии (так называемый «портальный удар»). При этом «большие» трансплантаты, хотя и обладают некоторыми анатомическими и иммунологическими недостатками, демонстрируют более высокую выживаемость [36].

Отдельного внимания заслуживает также представленная в таблице 1 формула U. Herden (получившая название «гамбургской»), поскольку в большей степени ориентирована на маленьких детей, представляющих особый интерес в нашей работе. Разработка формулы для расчета стандартного объема печени (Standart Liver Volume (SLV) для детей велась на основании данных аутопсии 388 пациентов белой расы в возрасте до 16 лет. Далее эта формула была применена для ретроспективного перебора всех детских трансплантаций, выполненных в период с января 2000 г. по декабрь 2010 г. в одном центре. В зависимости от массы трансплантата и рассчитанной стандартной массы печени дети были разделены на 4 группы:

а) маленький трансплантат (Small-for-size grafts) – ≤0,5;

б) адекватный трансплантат (Size-matched grafts) – >0,5 до ≤1,5;

в) большой трансплантат (Large-for-size grafts) – >1,5 до ≤2;

г) очень большой трансплантат (Extra large-for-size grafts) – >2.

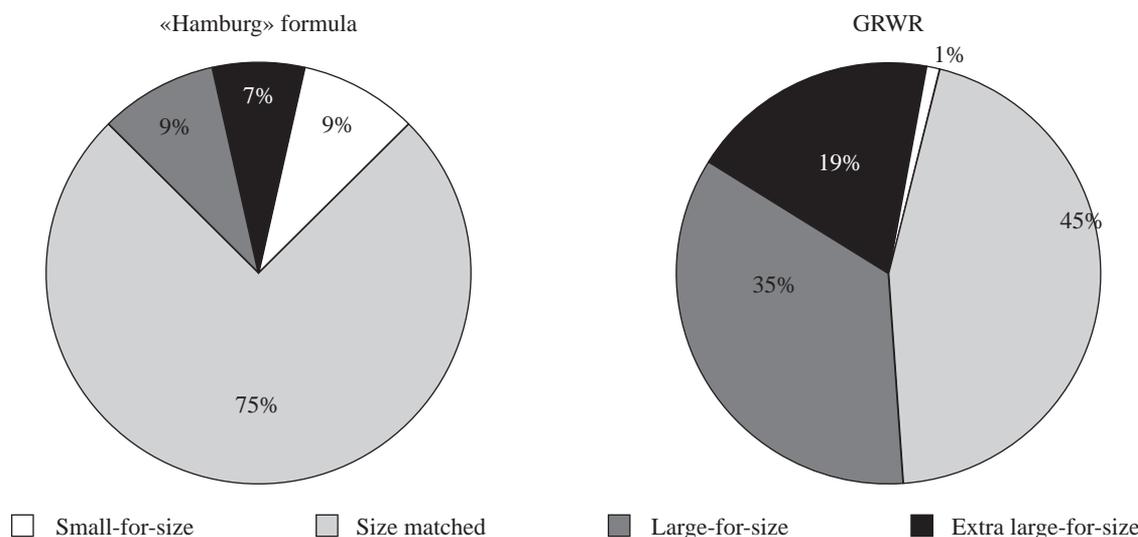


Рис. 3. Диаграммы, демонстрирующие сравнение характеристик трансплантатов, рассчитанных по «гамбургской формуле» и GRWR

Fig. 3. Diagrams showing the comparison of the characteristics of transplants, calculated on the «Hamburg formula» and GRWR

Кроме того, для включенных в исследование пациентов был рассчитан показатель **GRWR**, и дети также были разделены на четыре группы:

- а) маленький по размеру трансплантат (Small-for-size grafts) – <1%;
- б) соответствующий по размеру трансплантат (Size-matched grafts) – ≥1% до <3%;
- в) большой трансплантат (Large-for-size grafts) – ≥3% до <4%;
- г) очень большой трансплантат (Extra large-for-size grafts) – ≥4%.

При сравнении результатов «гамбургской формулы» и GRWR была отмечена значительная разница в группах «б» и «в», при этом в группах «а» и «г» не было выявлено существенных различий (рис. 3). Следующим этапом провели сравнение выживаемости трансплантатов во всех четырех группах, где был обнаружен повышенный риск отторжения трансплантата печени у детей, которым трансплантирован маленький по размеру фрагмент печени, в то время как «большие» трансплантаты демонстрировали лучшие показатели выживаемости [37].

Тем не менее, владея данными КТ и/или УЗИ-волюметрии донорской печени, а также рассчитав коэффициент трансплантата, хирургу зачастую интраоперационно приходится сталкиваться с проблемами, которые может повлечь за собой «большой» трансплантат. Главным образом это касается невозможности первичного закрытия раны из-за большого натяжения тканей передней брюшной стенки. С целью профилактики такого осложнения и предупреждения развития интраабдоминальной гипертензии были разработаны методы редукции трансплантата, использование моноsegmentарных

трансплантатов и различные варианты пластики передней брюшной стенки [38].

### 1.5. МОНОСЕГМЕНТАРНЫЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

По мнению M. Enne, при GRWR > 4 необходима трансплантация III сегмента, которая представляется технически проще, чем трансплантация II сегмента. Метод редукции (рис. 4), с точки зрения автора, не представляет опасности для приносящей сосудистой ножки или левой печеночной вены. Кроме того, преимуществом такой техники является то, что сосудистые анастомозы накладываются так же, как и при трансплантации ЛЛС, а не выделяются интрапаренхиматозно, как при трансплантации II сегмента [38].

Говоря о моноsegmentарных трансплантациях, нельзя не упомянуть японскую школу трансплантологии, которая достигла больших успехов в этой области. Впервые о резекциях отдельных сегментов печени с использованием интраоперационного УЗИ в Японии упоминал M. Makuuchi [40]. Впоследствии же эта методика была усовершенствована K. Mizuta, который успешно провел 3 трансплантации 2-го сегмента печени новорожденным с массой тела до 3 кг. II сегмент печени по своей анатомической конфигурации тоньше третьего, чем и был обусловлен выбор в его пользу при планировании трансплантации реципиентам с массой тела менее 5 кг [41]. Кроме того, в своем труде K. Mizuta обосновывает необходимость наложения временного порто-кавального шунта детям в возрасте до 3 нед. жизни. С его точки зрения, наложение анастомоза между воротной веной реципиента и его пупочной

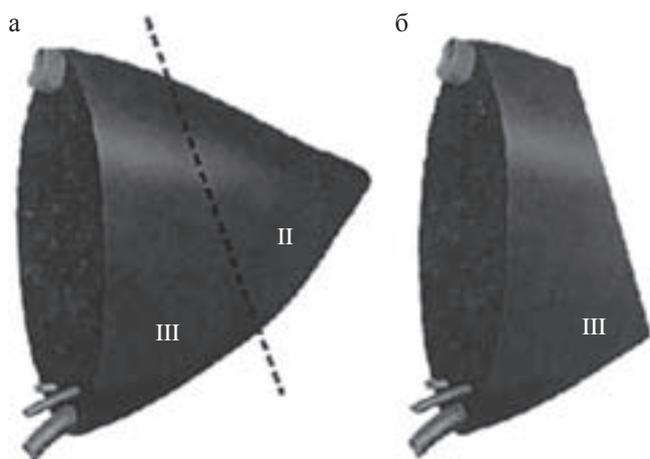


Рис. 4. Схематическое изображение редукции левого латерального сектора печени: а – левый латеральный сектор печени. Пунктирная линия указывает на линию резекции, проходящую вдали от сосудисто-секреторной ножки и печеночной вены; б – моносегментарный трансплантат III сегмента

Fig. 4. Scheme of left lateral section graft reduction: а – liver left lateral section; dotted line shows the resection plane passing away from liver vessels; б – monosegmental graft (S III)

веной, которая в этом возрасте еще не облитерирована, предупреждает развития отека кишечника у очень маленьких детей без портальной гипертензии [42]. В случаях трансплантации более старшим детям, до возраста, когда пупочная вена уже облитерирована, накладывается прямой порто-кавальный шунт. Наложение временного порто-кавального шунта помогает избежать отека кишечника и способствует закрытию раны без натяжения и предотвращает развитие абдоминального компартмент-синдрома.

### 1.6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕДУЦИРОВАННЫХ И ГИПЕРРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ПЕЧЕНИ

В качестве альтернативы моносегментарной трансплантации многие авторы, к которым, в частности, относится M.S. Attia, предлагают использовать двухсегментарный, редуцированный трансплантат ЛЛС печени. С его точки зрения, эта методика имеет ряд преимуществ. Во-первых, сосудистые анастомозы накладываются, как при трансплантации нативного левого латерального сектора печени, не нарушая архитектуру сосудов. Во-вторых, сохранение медиальной половины второго сегмента предотвращает перекручивание левой печеночной вены, которое иногда встречается при трансплантации третьего сегмента печени. Левый латеральный сектор уменьшался путем двух дополнительных транссекций паренхимы. Первая плоскость рассечения паренхимы определялась

по портальной ветви третьего сегмента, в которую вводился зонд. Основной портальный приток в третьем сегменте в обязательном порядке сохранялся. Вторая плоскость резекции проходила через второй сегмент для дальнейшей редукции массы трансплантата (рис. 5).

Примерно в то же время, в феврале 2008 г., японский хирург M. Kasahara опубликовал свой опыт использования гиперредуцированных трансплантатов левого латерального сектора печени у трех детей с массой тела менее 7 кг. В отличие от M.S. Attia, который проводил редукции трансплантатов, полученных от посмертных доноров, он описывает редукции при родственной трансплантации. При этом все манипуляции с трансплантатом осуществлялись в организме донора в условии сохраненного кровообращения, что давало возможность избежать длительной тепловой и холодовой ишемии. Для выбора оптимальной линии резекции M. Kasahara предлагает использовать интраоперационное УЗИ с доплерографией. Техника наложения сосудистых анастомозов не отличалась от таковой при трансплантации целого левого латерального сектора печени. Билиарная реконструкция осуществлялась с выключенной по Ру петель тощей кишки. Осложнений у доноров, равно как и у реципиентов, не наблюдалось. В приведенной серии наблюдений 3-месячная выживаемость после трансплантации составила 100% [28].

Еще один представитель японской школы детских трансплантологов – M.R. Shehata при выборе оптимальных размеров трансплантата ведущее значение отдает расчету GRWR и в случаях, когда этот коэффициент превышает 4%, предлагает выполнять гиперредукцию левого латерального сектора печени. По данным автора, в период с сентября 2000 г. по декабрь 2009 г. выполнено 49 трансплантаций печени детям, средний возраст которых составлял 7 мес., а вес 5,45 кг. Из них 5 пациентам выполнена

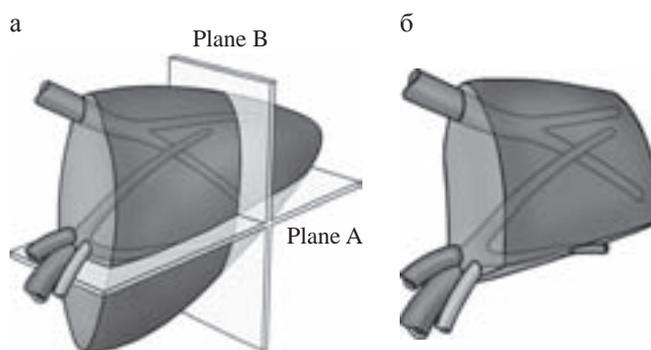


Рис. 5. а – иллюстрация двух плоскостей резекции ЛЛС; б – конечный вид редуцированного трансплантата [43–49]

Fig. 5. а – illustration of two planes of resection LLC; б – the final form of reduced graft [43–49]

частичная резекция ЛЛС, 26 пациентам – моноsegmentарная трансплантация и 18 пациентам – гиперредукция моноsegmentа печени. Все процедуры по сокращению размеров трансплантата выполнялись «*in situ*» во время операции у донора. Послеоперационные осложнения распределялись следующим образом: тромбоз печеночной артерии встречали у двух пациентов (4,1%), тромбозы и стриктуры воротной вены – у восьми пациентов (16,3%). Средняя продолжительность жизни трансплантата в течение первого года после операции составила 83,7%. Таким образом, M. Shehata считает, что сокращение размеров левого латерального сектора при GRWR > 4% является необходимой процедурой при трансплантации печени детям с массой тела менее 5 кг [50].

Аргентинские коллеги V. Ardiles и соавт. в 2012 г. опубликовали свой 14-летний опыт трансплантации печени в педиатрической практике. Хирургические аспекты методики редукции трансплантата ЛЛС печени аналогичны тем, которые были представлены выше [51].

Важно упомянуть, что все зарубежные коллеги, использующие методики редукций печеночных трансплантатов, выполняют ее до имплантации в условиях *in situ* на донорском этапе операции, а в случаях использования органов от посмертного донора – *ex situ* на этапе «back table». Редукция трансплантата *in situ* обоснована тем, что в качестве родственного донора всегда выступает соматически здоровый, не страдающий расстройствами системы гемостаза человек, что существенно снижает риск кровопотери при выполнении редукции по сравнению с условиями коагулопатии у реципиента. Но в литературе также описан случай выполнения частичной редукции трансплантата после имплантации [52].

Следует иметь в виду, что у пациентов с циррозом печени и асцитом брюшная полость увеличена по сравнению с таковой у здоровых сверстников. Благодаря этому обстоятельству складываются выгодные условия для расположения «большого» трансплантата в брюшной полости реципиента-ребенка. При отсутствии портальной гипертензии, асцита или при развитии фульминантной печеночной недостаточности, когда цирроз печени и его осложнения не успевают сформироваться, размер брюшной полости реципиента может не соответствовать размерам трансплантата не только в общем объеме, но и в передне-задней плоскостях. На основании этого в клиническую практику помимо термина «graft-to-recipient weight ratio» был введен термин «thickness ratio», о котором было упомянуто ранее. Именно поэтому наряду с классическими методиками редукции трансплантата внедряются и новые, неанатомические виды редукции. Так, например,

для преодоления несоответствия передне-заднего размера трансплантата и брюшной полости реципиента M. Kasahara с 2013 г. прибегает к удалению передней поверхности трансплантата для уменьшения его толщины более чем на 40% (рис. 6). В свою очередь, такой метод резекции увеличивает раневую поверхность трансплантата и продолжительность операции, однако дает большое преимущество для первичного закрытия послеоперационной раны [28].

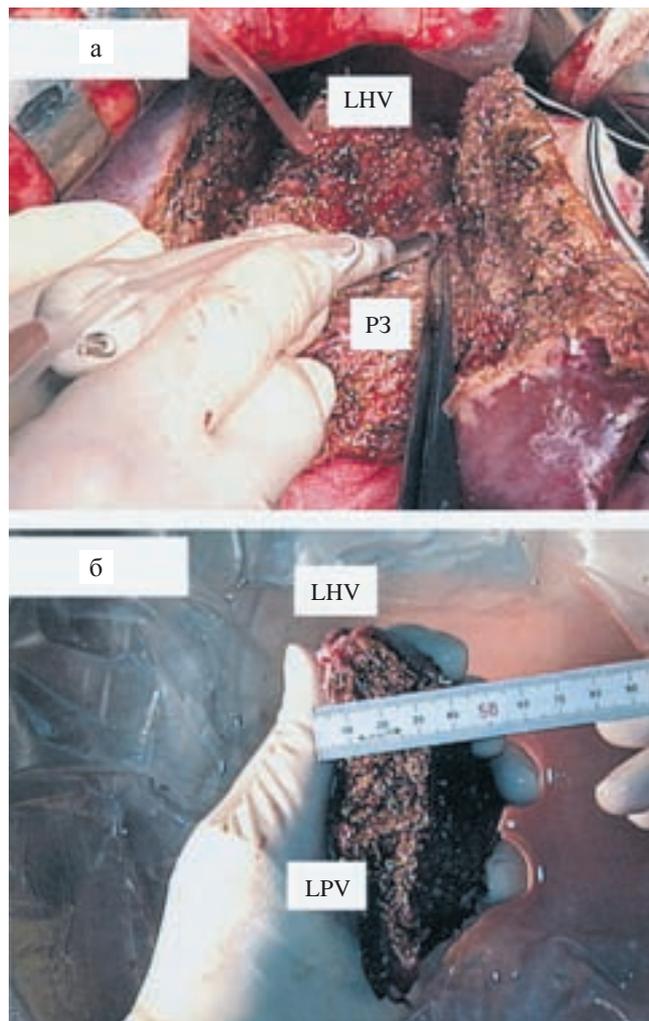


Рис. 6. Неанатомическая редукция трансплантата левого латерального сектора печени: а – методика удаления передней поверхности трансплантата; б – уменьшенный в передне-задней плоскости трансплантат ЛЛС

Fig. 6. Non-anatomically reduction of left lateral sector graft liver: a – methods remove the front surface of the graft; б – reduced in the anterior-posterior plane transplant LLC

Совершенно иной точки зрения придерживается немецкий хирург M. Schulze. В своей работе, посвященной трансплантации печени детям весом до 10 кг, он свидетельствует об отсутствии необходимости использовать моноsegmentарные, редуцированные или гиперредуцированные трансплантаты

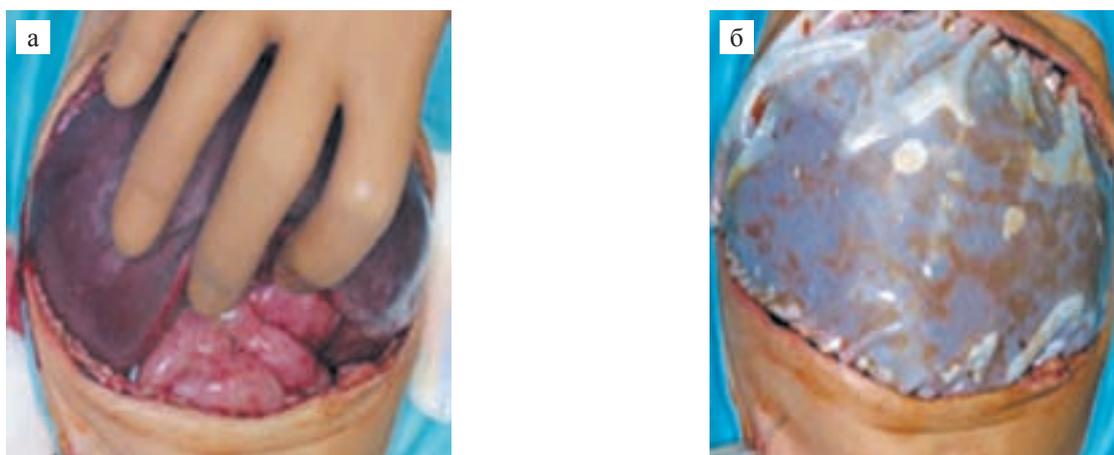


Рис. 7. Пластика передней брюшной стенки после трансплантации ЛЛС с коэффициентом GRWR 6,6%: а – ЛЛС печени после имплантации; б – вид передней брюшной стенки реципиента после пластики силиконовой вставкой

Fig. 7. Plastic anterior abdominal wall after transplantation with a coefficient LLC GRWR 6,6%: а – LLC liver after implantation; б – view of the anterior abdominal wall of the recipient after the plastic silicone insert

ЛЛС печени. По его мнению, это увеличивает операционные риски для донора, увеличивает время холодовой ишемии, а для реципиента повышается частота желчных осложнений и нарушения венозного оттока от трансплантата. Кроме того, при трансплантации моносегмента S3 не решается основная проблема детской трансплантации – сокращение вентро-дорсального размера печени, так как основная толщина паренхимы как раз приходится на третий сегмент. В подтверждение своих взглядов автор приводит опыт 41 успешной трансплантации печени детям с массой тела менее 10 кг, где во всех случаях использовался только трансплантат ЛЛС. При GRWR более 4% и невозможности закрытия передней брюшной стенки первично он использовал временную силиконовую вставку (рис. 7).

Общая выживаемость пациентов и трансплантатов, по данным автора, составила 97 и 93% соответственно. Частота сосудистых осложнений распределилась следующим образом: два артериальных тромбоза и один тромбоз воротной вены в раннем послеоперационном периоде. Данных о наличии желчных осложнений автор не представил. Таким образом, примерно в 50% случаев автору удавалось закрыть переднюю брюшную стенку первично при соблюдении следующих условий: интраоперационная картина, при которой края операционной раны сводились без натяжения, вторым критерием являлась портальная перфузия трансплантата, измеряемая интраоперационным дуплексным УЗИ. При снижении скорости по воротной вене до 10 мл/мин после закрытия раны прибегали к пластике передней брюшной стенки. Третьим условием было пиковое давление в дыхательных путях. Если оно возрастало после ушивания операционной раны, использовалась временная

силиконовая вставка. М. Schulze с соавт. считают, что в конечном итоге при учете этих трех критериев можно избежать необходимости редукции трансплантата ЛЛС печени или пластики передней брюшной стенки с помощью искусственных материалов, а выполнять первичное закрытие операционной раны [53].

### 1.7. ПЛАСТИКА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Однозначного мнения по поводу использования различных синтетических и биологических материалов для пластики послеоперационной раны не существует. Некоторые авторы считают, что отсутствие возможности первичного закрытия раны является обязательным показанием для использования этих материалов. Другие же прибегают к всевозможным вариантам уменьшения размеров трансплантата, о которых было сказано выше. Опасения последних объясняются высоким риском инфекционных осложнений при использовании различных по природе вставок, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии. Кроме того, увеличивается потеря жидкости через рану, растут сроки пребывания детей в отделении интенсивной терапии, появляется необходимость повторных оперативных вмешательств. Однако, несмотря на противоречивость использования пластических материалов, частота их использования и темпы их разработки растут с каждым годом.

Все материалы, используемые для пластики дефектов брюшной стенки, можно разделить на 2 вида: синтетические и биологические (получаемые из тканей различных животных).

Согласно мнениям некоторых авторов, использование биоматериалов значительно снижает риск

развития инфекционных осложнений, по сравнению с синтетическими [54–57].

Технически выполнение пластики передней брюшной стенки не представляет больших трудностей. Как правило, материал фиксируется к брюшине. Кожа при этом заблаговременно отсепааровывается от подлежащих слоев на протяжении 3–5 см для создания большей эластичности, затем ушивается отдельными швами

О. Caso Maestro из Испании в 2014 г. использовал биоматериал, полученный из дермального матрикса свиньи. Ретроспективный анализ 6 случаев его использования доказал состоятельность такого подхода. Материалы, созданные на основе коллагена, стимулируют неангиогенез, увеличивают миграцию фибробластов к месту их применения, тем самым способствуя улучшению показателей приживления и снижая риски инфекционных осложнений. Период наблюдения составил в среднем 22 мес. и, согласно приведенным автором данным, ни в одном случае не привел к инфицированию раны. Кроме того, автор убежден, что повторное вмешательство

в отдаленном послеоперационном периоде не требуется и брюшная стенка не подлежит реконструкции [57].

Другим мнением обладает австралийский хирург J. Karpelowsky, который в своей работе приводит опыт использования в качестве временной заплаты при пластике передней брюшной стенки биоматериала, созданного из тонкой кишки свиньи. В исследуемую группу включены 10 детей, перенесших трансплантацию печени в возрасте от 5 до 15 мес. Биоматериал удалялся на 3–6-е сут после трансплантации. Автор сообщил лишь об одном случае инфицирования раны. В отдаленные сроки наблюдения не описывается ни одного случая инфицирования раны или появления вентральной грыжи [55].

Бельгийские коллеги во главе с А. Lafosse описывают интересный опыт сочетанного использования заплаты биологического происхождения с внутрикожным эспандером. Пациенту 2,5 лет, перенесшему 3 трансплантации фрагмента печени, требовалась реконструктивная операция на воротной вене. Образовавшийся после иссечения «старого»

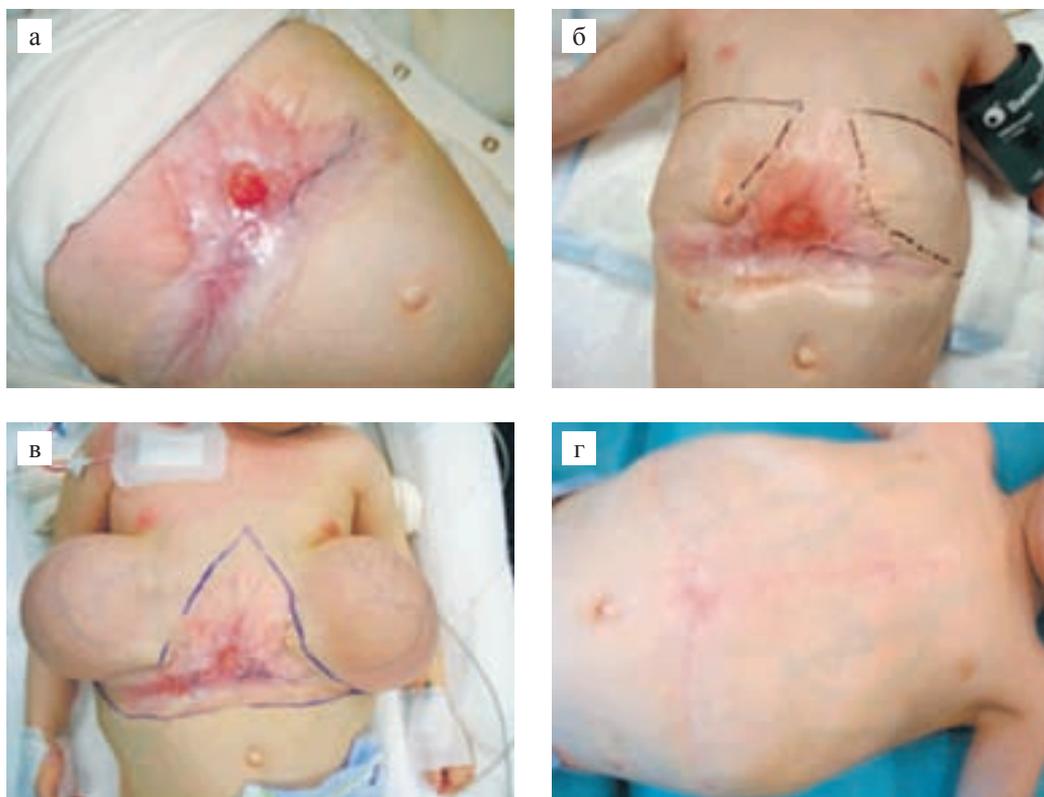


Рис. 8. Интраоперационные фотографии, демонстрирующие последовательность пластики передней брюшной стенки: а – исходный вид брюшной стенки после трех трансплантаций печени, до реконструкции воротной вены; б – разметка кожи перед введением подкожных эспандеров; в – увеличенная эспандерами площадь здоровой кожи; г – окончательный вид брюшной стенки после порто-мезентериального шунтирования, спустя 10 нед. после внедрения эспандеров

Fig. 8. Intraoperative photo, showing a sequence of plastic anterior abdominal wall: а – the original form of the abdominal wall after three liver transplants, to the reconstruction of the portal vein; б – marking the skin before the introduction of subcutaneous expanders; в – Increased area of healthy skin expanders; г – the final appearance of the abdominal wall after the meso-plex bypass, after 10 weeks of the introduction of expanders

послеоперационного рубца дефект брюшной стенки ставил под сомнение возможность первичного закрытия раны после операции. В связи с этим пациенту в верхнем этаже брюшной полости подкожно были внедрены эспандеры с 40 мл 0,9% NaCl. В течение 2 мес. их объем постепенно увеличивали, добавляя физиологический раствор через клапаны. Спустя 10 нед., когда при помощи эспандеров удалось увеличить площадь здоровой кожи, была проведена операция наложения порто-мезентериального шунта. Апоневротический слой ушился с использованием биологической сетки из свиного кишечника, а благодаря предварительной подготовке кожные швы были наложены беспрепятственно (рис. 8) [56].

Несмотря на многочисленные указания на риск развития компартмент-синдрома при использовании «больших» ЛЛС и описание методик профилактики СИАГ, встреченные в современной литературе, в нашем центре накоплен достаточный опыт использования «больших» ЛЛС печени у детей с низкой массой тела, который свидетельствует о реальной возможности закрытия передней брюшной стенки при использовании «больших» ЛЛС даже при GRWR 4.0 и более.

В нашем центре накоплен достаточный опыт использования «больших» трансплантатов ЛЛС печени у детей с низкой массой тела. В период с мая 2008 г. по сентябрь 2014 г. выполнено 277 трансплантаций ЛЛС печени детям в возрасте от 2,7 до 8 мес. с массой тела 3–6 кг. Во всех случаях использовался нативный ЛЛС печени. Благодаря технике наложения гепатико-кавального и портального анастомозов, а также оригинальной методике расположения трансплантата (при которой последний помещается в позицию удаленной печени больше справа, раневой поверхностью к диафрагме) в абсолютном большинстве наблюдений нам удавалось закрыть операционную рану первично и без натяжения. В наблюдаемой группе не встречалось случаев развития абдоминального компартмент-синдрома, за исключением одного, при симультанной трансплантации ЛЛС печени и тонкой кишки, где для пластики передней брюшной стенки использовался ксеноперикардиальный лоскут [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав современную литературу по вопросу использования трансплантата левого латерального сектора печени в педиатрической практике, можно заключить, что, несмотря на обилие практикуемых в мире методик, остается открытым вопрос о выборе технического подхода к использованию «больших» трансплантатов ЛЛС печени. С учетом риска развития ИАГ и СИАГ, обусловленных несоответствием объема брюш-

ной полости у детей и размерами трансплантата доноров, вариабельностью заболеваний и тяжестью их течения, применяются различные меры профилактики. Наибольшее применение получили такие методы, как неанатомическая редукция частичная или гиперредукция трансплантата, моноsegmentарная трансплантация и пластика брюшной стенки. Однако окончательное решение обычно принимается уже в процессе операции у донора и реципиента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L. Orthotopic transplantation of the human liver. *Amer. Surg.* 1968; 168: 392–415.
2. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984; 95: 365–267.
3. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker L, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990; 212: 368–375; discussion 375–377.
4. Шумаков ВИ, Гальперин ЭИ, Неклюдова ЕА и др. Пересадка левой доли печени в эксперименте и клинике. *Хирургия.* 1978; 6: 22–29. Shumakov VI, Gal'perin EI, Nekljudova EA i dr. Peresadka levoj doli pecheni v jeksperimente i klinike. *Hirurgija.* 1978; 6: 22–29.
5. Шумаков ВИ, Гальперин ЭИ, Неклюдова ЕА. Трансплантация печени. 1981: 205–207. Shumakov VI, Gal'perin EI, Nekljudova EA. Transplantacija pecheni. 1981: 205–207.
6. Шумаков ВИ, Гальперин ЭИ, Неклюдова ЕА. Трансплантация печени / АМН СССР. *Медицина.* 1981: 200–203. Shumakov VI, Gal'perin EI, Nekljudova EA. Transplantacija pecheni / AMN SSSR. *Medicina.* 1981: 200–203.
7. Готье СВ, Баранов АА, Каганов БС, Зайнудинов ЗМ. Трансплантация печени у детей: состояние проблемы. *Рос. педиат. журн.* 2003; 1: 39–44. Got'e SV, Baranov AA, Kaganov BS, Zajnudinov ZM. Transplantacija pecheni u detej: sostojanie problemy. *Ros. pediat. zhurn.* 2003; 1: 39–44.
8. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. 2008: 120–125. Got'e SV, Konstantinov BA, Cirul'nikova OM. Transplantacija pecheni. 2008: 120–125.
9. Исхаги СХ и др. 30-летие Единого координационного донорского центра. Клиническая и экспериментальная хирургия – журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2014; 2: 71–76. Ishagi SH i dr. 30-letie Edinogo koordinacionnogo donorskogo centra. *Klinicheskaja i jeksperimental'naya hirurgija – zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo.* 2014; 2: 71–76.
10. Darwish A, Bourdeaux C, Kader H et al. Pediatric liver transplantation using left hepatic segments from living related donors: Surgical experience in 100 recipients at Saint-Luc University Clinics. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 345–353.

11. Ho P, Chung Y, Ching S et al. Recipient body size does not matter in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 2014; 49 (12): 1734–1737.
12. Iglesias J, López J, Ortega J, Roqueta J, Asensio M, Margarit C. Liver transplantation in infants weighing under 7 kilograms: Management and outcome of PICU. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 228–232.
13. Lucianetti A, Guizzetti M, Bertani A et al. Liver transplantation in children weighing less than 6 kg: The bergamo experience. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1143–1145.
14. Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 159–164.
15. Гельфанд БР, Проценко ДН, Подачин ПВ, Гельфанд ЕБ, Чубченко СВ. Синдром интраабдоминальной гипертензии. 2008. *Gel'fand BR, Procenko DN, Podachin PV, Gel'fand EB, Chubchenko SV. Sindrom intraabdominal'noj gipertenzii.* 2008.
16. Torquato JA, Lucato JJ, Antunes T, Barbas CV. Interaction between intra-abdominal pressure and positive-end expiratory pressure. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64 (2): 105–112.
17. Cheatham ML, Ivatury RR, Malbrain ML, Sugrue M. Options and challenges for the future. *Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) Abdominal Compartment Syndrome.* Landes Bioscience, Georgetown. 2006: 295–300.
18. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000; 49: 621–626.
19. Deeren D, Dits H, Malbrain MLNG. Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in non-traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1577–1581.
20. Malbrain ML. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. *Vincent JL (eds). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer-Verlag, Heidelberg. 2002: 792–814.
21. Ravishankar N, Hunter J. Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study. *Br J Anaesth.* 2005; 94: 763–766.
22. Tiwari A, Myint F, Hamilton G. Recognition and management of abdominal compartment syndrome in the United Kingdom. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 906–909.
23. Sugrue M, Hallal A, D'Amours S. Intra-abdominal pressure hypertension and the kidney. *Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) Abdominal Compartment Syndrome.* Landes Bioscience, Georgetown. 2006: 119–128.
24. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 357–371.
25. Biancofiore G, Bindi ML, Boldrini A et al. Intraabdominal pressure in liver transplant recipients: Incidence and clinical significance. *Transplant Proc.* 2004; 36: 547–549.
26. Malbrain M, De laet IE. Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med.* 2009; 30 (1): 45–70.
27. Hatsuno T, Kaneko T, Ito S, Nakao A. Sonographic measurement of the volume of the left lateral segment of the liver. *J Clin Ultrasound.* 2002; 30 (3): 117–122.
28. Kasahara M, Fukuda A, Yokoyama S et al. Living donor liver transplantation with hyperreduced left lateral segments. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 1575–1578.
29. Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T. Technical considerations of living donor hepatectomy of segment 2 grafts for infants. *Surgery:* 1–6.
30. Arnon R, Annunziato R, Miloh T et al. Liver transplantation in children weighing 5 kg or less: Analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011; 15 (March 2002): 650–658.
31. Dunn SP, Weintraub W, Vinocur CD, Billmire DF, Falkenstein K. Is age less than 1 year a high-risk category for orthotopic liver transplantation? *J Pediatr Surg.* 1993; 28 (8): 1048–1050.
32. Noda T, Todani T, Watanabe Y, Yamamoto S. Liver volume in children measured by computed tomography *Pediatr Radiol.* 1997; 27: 250–252.
33. Urahashi T, Mizuta K, Sanada Y, Wakiya T, Yasuda Y, Kawarasaki H. Liver graft volumetric changes after living donor liver transplantation with segment 2 graft for small infants. *Pediatr Transplant.* 2012; 16: 783–787.
34. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology.* 1995; 21: 1317–1321.
35. Yoshizumi T, Taketomi A, Kayashima H et al. Estimation of Standard Liver Volume for Japanese Adults. *Transplant Proc.* 2008; 40: 1456–1460.
36. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. 1999.
37. Herden U, Wischhusen F, Heinemann A et al. A formula to calculate the standard liver volume in children and its application in pediatric liver transplantation. *Transpl Int.* 2013; 26: 1217–1224.
38. Gelas T, DfM, Boillot O et al. Can donor liver left lateral sector weight be predicted from anthropometric variables? 2012: 239–243.
39. Enne M, Pacheco-Moreira L, Balbi E, Cerqueira A, Santalucia G, Martinho JM. Liver transplantation with monosegments. Technical aspects and outcome: A meta-analysis. *Liver Transplant.* 2005; 11 (5): 564–569.
40. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided sub-segmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985; 161: 346–350.
41. Mizuta K, Yasuda Y, Egami S et al. Living donor liver transplantation for neonates using segment 2 monosegment graft. *Am J Transplant.* 2010; 10: 2547–2552.
42. Meyer WW, Lind J. The ductus venosus and the mechanism of its closure. *Arch Dis Child.* 1966; 41: 597–605.
43. Attia MS, Stringer MD, McClean P, Prasad KR. The reduced left lateral segment in pediatric liver transplantation: An alternative to the monosegment graft. *Pediatric Transplant.* 2008; 12 (January 2002): 696–700.

44. Houssin D, Soubrane O, Boillot O et al. Orthotopic liver transplantation with a reduced-size graft: An ideal compromise in pediatrics? *Surgery*. 1992; 111: 532–542.
45. Perkins JD. Are we reporting the same thing? Comments. *Liver Transplant*. 2007; 13: 465–466.
46. Reding R, Dhawan A, Esquivel CO. Grafts too big or too small: Business as usual in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012; 16 (6): 212–213.
47. Rogiers X, Broelsch CE. Reduced-Size Hepatic. 1995: 507–512.
48. Shirouzu Y, Ohya Y, Hayashida S, Yoshii T, Asonuma K, Inomata Y. Reduction of left-lateral segment from living donors for liver transplantation in infants weighing less than 7 kg: Technical aspects and outcome. *Pediatr Transplant*. 2010; 14: 709–714.
49. Tiao GM, Alonso M, Bezerra J et al. Liver transplantation in children younger than 1 year—the Cincinnati experience. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 268–273.
50. Shehata MR, Yagi S, Okamura Y et al. Pediatric liver transplantation using reduced and hyper-reduced left lateral segment grafts: A 10-year single-center experience. *Am J Transplant*. 2012; 12: 3406–3413.
51. Ardiles V, Ciardullo M, D’Agostino D et al. Transplantation with hyper-reduced liver grafts in children under 10 kg of weight. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2013; 398: 79–85.
52. Zenitani M, Ueno T, Nara K et al. A case of pediatric live-donor liver transplantation with a left lateral segment reduction by a linear stapler after reperfusion. 2014: 197–199.
53. Schulze M, Dresske B, Deinzer J et al. Implications for the usage of the left lateral liver graft for infants  $\leq 10$  kg, irrespective of a large-for-size situation – Are monosegmental grafts redundant? *Transpl Int*. 2011; 24: 797–804.
54. De Ville De Goyet J, Struye De Swielande Y, Reding R, Sokal EM, Otte JB. Delayed primary closure of the abdominal wall after cadaveric and living related donor liver graft transplantation in children: A safe and useful technique. *Transpl Int*. 1998; 11: 117–122.
55. Karpelowsky JS, Thomas G, Shun A. Definitive abdominal wall closure using a porcine intestinal sumucosa biodegradable membrane in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009; 13 (5): 285–289.
56. Lafosse A, De Magnee C, Brunati A et al. Combination of tissue expansion and porcine mesh for secondary abdominal wall closure after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012; 16: 1–3.
57. Pulido JA. Porcine acellular dermal matrix for delayed abdominal wall closure after pediatric liver transplantation. 2014: 594–598.
58. Gautier S, Akhaladze D, Tsirolnikova O, Dzhanbekov T et al. «Large-for-size» in left lateral section liver graft for infants. Pediatric transplantation / Special issue: IPTA 8th Congress on Pediatric Transplantation. 19; S1: 130.

Статья поступила в редакцию 21.10.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 21.10.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-90-94

## ST2 ПРИ ОТПОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

О.П. Шевченко<sup>1, 2</sup>, А.А. Улыбышева<sup>1, 3</sup>, Д.А. Великий<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра кардиологии, Москва, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен анализу прогностической роли биомаркера ST2 при отторжении трансплантированного сердца. ST2 является одним из наиболее перспективных диагностических маркеров развития и тяжести течения сердечной недостаточности, а также риска смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ST2 экспрессируется в кардиомиоцитах в ответ на патологические процессы и различные механические повреждения в сердце, что позволяет диагностировать сердечно-сосудистые заболевания еще до клинических проявлений. Предположительно измерение уровня ST2 при трансплантации сердца может иметь диагностическое и прогностическое значение при оценке состояния трансплантата и риска развития отторжения. В настоящее время клинических данных о роли биомаркера при трансплантации сердца накоплено недостаточно, и необходимы дальнейшие исследования связи уровня ST2 с различными клиническими и лабораторными показателями у реципиентов сердца.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, ST2, сердечная недостаточность, отторжение.

## ST2 IN REJECTION OF THE TRANSPLANTED HEART

O.P. Shevchenko<sup>1, 2</sup>, A.A. Ulybysheva<sup>1, 3</sup>, D.A. Velikiy<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

This review summarizes the current literature devoted to the analysis of prognostic role of ST2 biomarker in rejection of the transplanted heart. ST2 is one of the most promising diagnostic markers of the development and severity of heart failure as well as the mortality risk in patients with cardiovascular diseases. ST2 is expressed in cardiomyocytes in response to a variety of pathological processes and mechanical damage to the heart, which allows diagnosing cardiovascular diseases before clinical manifestations. Presumably, measuring the level of ST2 in heart transplant may have diagnostic and prognostic value in the assessment of graft and risk of rejection. Currently, accumulated clinical data on the role of given biomarker in heart transplantation are not enough, and further research on the relation of ST2 levels with different clinical and laboratory parameters in heart recipients is necessary.

*Key words:* heart transplantation, ST2, heart failure, rejection.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире, при этом, несмотря на развитие медикаментозной терапии и хирургических методов, с каждым годом этот показатель только увеличивается. Актуальным вопросом является поиск новых методик, маркеров, позволяющих обнаружить ССЗ еще на ранних этапах развития, когда их лечение наиболее

эффективно. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных биомаркеров сердечной недостаточности (СН) является ST2 [1]. Этот новейший маркер, используемый в первую очередь для прогнозирования риска сердечной недостаточности, во многом информативнее таких маркеров ССЗ, как BNP и NT-proBNP. Наряду с этим биомаркер ST2 используется для прогнозирования неблагоприят-

**Для корреспонденции:** Улыбышева Адэля Анверовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

**For correspondence:** Ulybysheva Adelya Anverovna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

ного развития СН и ишемической болезни сердца, а также летальности пациентов с ранее подтвержденным диагнозом ССЗ [2]. ST2 экспрессируется в кардиомиоцитах в ответ на патологические процессы и различные механические повреждения, что может позволить своевременно оказать помощь пациенту еще на ранних этапах развития заболевания, не требующих хирургического вмешательства. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с СН повышение концентрации ST2 достоверно связано с тяжестью заболевания, независимо от влияния других биомаркеров [3]. В отличие от других биомаркеров концентрация ST2 в крови пациента быстро меняется, что позволяет своевременно корректировать лечение [4, 5].

Одно из главных преимуществ ST2 – возможность поставить диагноз СН у больных еще на бессимптомной стадии, в отличие от BNP и NT-proBNP, уровень которых увеличивается при развитии симптомов заболевания.

Выявление пациентов с повышенным уровнем ST2 в момент выписки из стационара позволяет существенно снизить риск их повторной госпитализации или смерти [6].

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ST2

ST2 (for growth STimulation expressed gene 2, также известный как T1, IL1RL1 или Fit 1) был открыт в 1989 г. ST2 – член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) [7]. Он имеет 4 изоформы, являющиеся транскрипционными продуктами гена, 2 из которых напрямую вовлечены в развитие ССЗ: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L) [8]. Цитокин интерлейкин-33 (IL-33) является функциональным лигандом ST2L [9–11], он связывается с ST2L на клеточной мембране в процессах воспаления [12–14].

Weinberg с соавт. проанализировали связь между ремоделированием сердца в условиях патологии и повышением уровня ST2 [15]. sST2 может являться ложным рецептором для IL-33, тем самым понижая кардиопротекторное действие последнего, которое состоит в замедлении процессов фиброза, гипертрофии, сохранении функций желудочка, повышении выживаемости. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с ST2, тем самым запускается кардиопротекторный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и СН. При увеличении концентрации ST2-рецептора происходит изменение внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению фиброза, прогрессированию гипертрофии и/или дилатации полостей сердца, что, в свою очередь, влечет снижение сократительной способности миокарда [16].

sST2 участвует в регуляции внеклеточного обмена и воспаления, а также влияет на электрические

сигналы между кардиомиоцитами, что может быть связано с фатальными сердечными аритмиями [17].

## ПРЕИМУЩЕСТВА ST2 КАК БИОМАРКЕРА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В последние годы большое внимание уделяется биомаркерам как средствам получения необходимой прогностической и диагностической информации о пациенте; многие биомаркеры уже зарекомендовали себя как индикатор состояния здоровья. Известно, что повышение концентрации натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) напрямую связано с гемодинамическим стрессом [18]. Повышение концентрации BNP является мощным независимым маркером неблагоприятных исходов, смертности или повторной госпитализации не только у больных с СН, а также других форм ССЗ [19, 20]. BNP и NT-proBNP нашли широкое применение в современной практике. В первую очередь, это связано с тем, что они обладают высокой диагностической способностью. Но наряду с этим натрийуретические пептиды обладают рядом недостатков, среди которых: влияние возрастных и гендерных особенностей; массы тела пациента; наличия других заболеваний, например хронической обструктивной болезни легких, почечной недостаточности или бронхиальной астмы у пациентов без СН, что может быть причиной гипердиагностики СН [5, 21]. Клинические исследования у больных с СН показали, что маркером, повышение концентрации которого достоверно связано с тяжестью заболевания, а также независимым предиктором высокого риска развития осложнений, является ST2. Экспериментальные исследования показали, что повышение уровня ST2 отмечено в кардиомиоцитах, испытывающих механическую нагрузку [10]. Его уровень в крови тесно связан с тяжестью СН, независимо от риска, на который указывает повышение уровня NT-proBNP [22]. Как правило, концентрация ST2 у здоровых лиц не превышает 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Также необходимо отметить, что концентрация ST2-рецептора у больных не зависит от этиологии СН, возраста и массы тела, что повышает надежность его определения в клинической практике [24]. В отличие от других биомаркеров уровень ST2 быстро изменяется в ответ на лечение, его использование возможно при мониторинге заболевания и коррекции терапии [25].

## sST2 ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Исследования Weinberg [2] с соавт. показали повышение уровня концентрации sST2 вскоре после инфаркта миокарда у 69 участников исследования. Это было рассмотрено как прогностический фактор,

исходя из снижения протективного действия IL-33 на кардиомиоциты. Были анализированы образцы сыворотки пациентов в 1, 14 и 90-й дни после перенесенного инфаркта. Уровень ST2 в циркуляции был увеличен на 1-й день ( $3,8 \pm 0,4$  нг/мл,  $p = 0,001$ ) по сравнению с 14-м днем ( $0,98 \pm 0,06$  нг/мл) и 90-ми сут ( $0,79 \pm 0,07$  нг/мл). Результаты свидетельствуют о повышенной концентрации биохимического маркера в первые дни после инфаркта миокарда.

Ряд авторов высказывает предложение об эффективности использования многомаркерной стратегии в мониторинге ССЗ, которая способна более точно отражать ключевые звенья патогенеза и течение заболевания у каждого конкретного пациента. Повышение в сыворотке крови уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка по сравнению с контрольной группой позволяет увеличить прогностическую значимость исследования [22, 26]. Независимо от наличия других клинических и биохимических предикторов (включая BNP, NT-proBNP и СРБ) в многомерной модели Кокса ST2-рецептор сохранял свою прогностическую значимость, причем в равной степени у пациентов с СН с сохраненной и нарушенной систолической функцией левого желудочка [27]. Комбинированное использование ST2-рецептора и BNP повышает прогностическую ценность этих биологических пептидов в сравнении с их отдельным определением: смертность в течение первого года была максимальной у пациентов, имевших наиболее высокие значения концентраций обоих биомаркеров (42% в сравнении с 28% у всех пациентов с СН,  $p < 0,001$ ). Представленные данные подтверждают, что многомаркерная стратегия имеет потенциально более широкие возможности в стратификации риска у больных с хронической сердечной недостаточностью [21].

Согласно исследованиям Dieplinger [28] с соавт., оценка sST2 не позволяла выявить различий между пациентами, страдающими одышкой в результате СН, и пациентами, страдающими воспалительными заболеваниями легких, тем самым ограничивая возможности дифференциальной диагностики [29, 30]. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с диагностированной ХСН может послужить причиной их ошибочной стратификации в группу более высокого риска, что объясняется повышением данных маркеров при многих заболеваниях [2]. Например, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма у пациентов без СН может быть причиной гипердиагностики СН в 12% случаев, пневмония/бронхит – 12%, острый коронарный синдром – 12%, аритмия/брадикардия – 8%, тромбоз легочной артерии – 3% [20, 31].

Rehman [27] с соавт. вычислили чувствительность и специфичность (72 и 56% соответственно),

позитивную и негативную предсказательную значимость (39 и 84% соответственно) для sST2 как предиктора смертности. Были анализированы образцы сыворотки от 346 пациентов. Уровень концентрации ST2 был особенно повышен у тех пациентов, которые умерли в первый год. Когда были повышены уровни и ST2, и натрийуретического пептида, самые высокие показатели смертности наблюдались в совокупном анализе рисков ( $p < 0,001$ ). У пациентов с низким содержанием обоих маркеров прогноз был самым благоприятным. Эти результаты подтверждены дальнейшими исследованиями [26], которые позволяли считать sST2 реальным маркером острой ХСН и/или хорошим предиктором смертности у декомпенсированных пациентов [10].

### sST2 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

В настоящее время эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) – это единственная стандартизованная процедура для диагностики острого отторжения трансплантата. В связи с трудоемкостью существует очевидная необходимость в разработке нового неинвазивного диагностического средства, которое может обнаружить не только острое клеточное отторжение, но и контролировать ход терапии [32, 33]. Учитывая двойственную роль ST2 в иммунном ответе, можно предположить, что изменения его уровня могут быть потенциально полезными для выявления острого клеточного отторжения, а также для контроля курса лечения отторжения [34]. Несмотря на прогресс в иммуносупрессивной терапии, 30–40% пациентов с пересаженным сердцем переживают минимум один эпизод острого клеточного отторжения в течение первого года после трансплантации сердца, и дисфункция трансплантата является причиной 12% смертей в этот период [35].

В экспериментальных исследованиях, проводимых на мышах, было обнаружено, что при отторжении сердечных аллотрансплантатов наблюдалась повышенная экспрессия sST2 [36]. В исследовании Brunner с соавт. [37] была выявлена связь между концентрацией IL-33 и пролонгированием функции аллотрансплантата у мышей. IL-33, как полагают, стимулирует образование клеток и цитокинов, характерных для Th2-опосредованного (гуморального) иммунного ответа. Животные, получавшие ежедневно IL-33 (внутрибрюшинно), имели более высокие показатели функционирования и выживаемости аллотрансплантата, нежели животные, не получавшие IL-33 вообще. Авторы сделали вывод, что IL-33 может быть использован в качестве терапевтического средства для снижения вероятности гуморального отторжения при трансплантации органов.

Pascual-Figal [34] с соавт. исследовали связь sST2 с острым отторжением. Были отобраны 26 па-

циентов с острым отторжением в первый год после трансплантации ( $52 \pm 14$  лет; 76% мужчин), основываясь на клинических подозрениях и подтвержденной ЭМБ. Каждый пациент служил контролем для самого себя. Все пациенты получали стандартный курс трехкомпонентной иммуносупрессии, в том числе циклоспорин (73%) или такролимус (27%), микрофенолата мофетил и преднизолон. Данные исследования образцов крови показывали значительный рост концентрации sST2 в условиях острого отторжения (130 нг/мл: от 60 до 238), в сравнении с условиями без отторжения (51 нг/мл: от 28 до 80;  $p = 0,002$ ). После проведения курса терапии наблюдалось значительное снижение уровня sST2, практически до исходных значений. При этом было отмечено, что концентрация sST2 коррелирует с тяжестью развивающегося отторжения. Наиболее высокие значения концентрации sST2 имели место у пациентов с тяжелой степенью отторжения (3R) по сравнению с более легким отторжением ( $p < 0,023$ ).

Эти данные подтверждаются и в исследовании Januzzi [38], в котором также отмечена связь sST2 с острым клеточным отторжением трансплантированного сердца, а также с прогнозированием смертности в отдаленном периоде. Было обследовано 68 пациентов с острым клеточным отторжением степени 1R и выше (61 пациент с отторжением степени 1R и 7 пациентов – 2R) и 31 пациент с антителоопосредованным отторжением (AMR). Среднее значение sST2 было выше у пациентов с острым клеточным отторжением трансплантата, в отличие от пациентов с AMR (21,5 [9,8–32,5] и 15,1 [9,9–24,3] нг/мл соответственно,  $p = 0,03$ ). Было отмечено, что именно при концентрации sST2 выше 30 нг/мл у пациентов наблюдается развитие острого клеточного отторжения (чувствительность 38%, специфичность 80%, позитивная предсказательная значимость 42%, негативная предсказательная значимость 77%). При этом медиана концентрации sST2 была выше у тех пациентов, у которых наблюдался высокий риск смерти (19,6 и 14,7 нг/мл соответственно,  $p = 0,08$ ). Также было выявлено, что при концентрации sST2 выше 30 нг/мл риск смерти пациента увеличивается в 3 раза. Авторы особо отмечают, что повышение концентрации sST2 появляется задолго до отторжения, а концентрация биомаркера меняется в зависимости от тяжести состояния пациента.

Таким образом, полученные в последние годы данные позволяют полагать, что измерение концентрации sST2 может войти в практику ведения реципиентов сердца в качестве раннего предиктора риска смерти пациента, а также в качестве достоверного неинвазивного предиктора острого отторжения трансплантата, что будет способствовать улучшению клинических результатов трансплантации сердца.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дороефёков ВВ. ST2 – новый маркер сердечной недостаточности и прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лаборатория*. 2014; 4: 18–22. Dorofeykov VV. ST2 – novyy marker serdechnoy nedostatochnosti i prognoza patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Laboratoriya*. 2014; 4: 18–22.
2. Weinberg EO. ST2 protein in heart disease: From discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark Med*. 2009; 3: 495–511. [PMID: 20477519].
3. Dieplinger B, Januzzi J Jr, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta*. 2009; 409: 33–40.
4. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of sST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*. 2008; 54: 752–756.
5. Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Clinical research*. 2013; 9 (1): 21–26.
6. Shimo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109: 2186–2190.
7. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23 (5): 479–490.
8. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J*. 2010; 160: 721–728.
9. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M et al. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules*. 2013; 18: 15 314–15 328.
10. Diez J. Serum soluble ST2 as a biochemical marker of acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1466–1467.
11. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7 (10): 827–840.
12. Bartunek J, Delrue L, van Durme F, Muller O, Casselman F, de Wiest B et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (25): 2166–2174.
13. Bhardwaj A, Januzzi J Jr. ST2: a novel biomarker for heart failure. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010; 10: 459–464.
14. Lupón J, Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A et al. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (3): 234–243.
15. Weinberg EO, Shimo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tomimaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106: 2961–2966.

16. Maisel AS. Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians. *JayPee Brothers*. 2012.
17. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauer ML, Handa V, Gannon J et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2. *Circ Heart Fail*. 2009; 2 (6): 684–691. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240.
18. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: Results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (7): 607–613.
19. Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2013; 59: 536–546.
20. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JLLr. Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 386–390.
21. Протасов ВН, Скворцов АА, Кошкина ДЕ, Нарусов ОЮ, Терещенко СН. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2014; 4: 100–105. Protasov VN, Skvorcov AA, Koshkina DE, Narusov OJu, Tereshchenko SN. Ispol'zovanie sovremennykh biomarkerov v stratifikatsii riska patsientov s serdechnoy nedostatochnost'yu. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2014; 4: 100–105.
22. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode Ch et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117 (15): 1936–1944.
23. Baba Y, Maeda K, Yashiro T, Inage E, Kasakura K, Suzuki R et al. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: Opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL-1RL1/ST2 gene expression. *J Biol Chem*. 2012; 287 (39): 32 689–32 696.
24. Ho JE, Chen WY, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Cheng S et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013; 123 (10): 4208–4218.
25. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF. *J Card Fail*. 2008; 14 (9): 732–738.
26. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 718–725.
27. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JLLr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute HF. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1458–1465.
28. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem*. 2010; 43: 714–719.
29. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 284: 1104–1108.
30. Socrates T, de Filippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea. *J Intern Med*. 2010; 268 (5): 493–500. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x.
31. Caporali A, Meloni M, Miller AM, Vierlinger K, Cardinali A, Spinetti G et al. Soluble ST2 is regulated by p75 neurotrophin receptor and predicts mortality in diabetic patients with critical limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (12): e149–e160. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300497.
32. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtsem. Ru-kovodstvo dlya vrachey po vedeniyu patsientov, pereness-hikh transplantatsiyu serdtsa. М.: Triada, 2014: 144.
33. Шевченко АО, Тюняева ИЮ, Насырова АА, Миронков БЛ, Ильинский ИМ, Шевченко ОП, Готье СВ. Способ ранней скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца. Патент РФ № 2557699 от 29 июня 2015 г. Shevchenko AO, Tyunyaeva IYu, Nasyrova AA, Mironkov BL, Il'inskiy IM, Shevchenko OP, Gautier SV. Sposob ranney skriningovoy diagnostiki gumoral'nogo ottorzheniya transplantirovan-nogo serdtsa. Patent RF № 2557699 ot 29 iyunya 2015 g.
34. Pascual-Figal DA, Garrido IP, Blanco R, Minguela A, Lax A, Ordoñez-Llanos J et al. Soluble ST2 is a marker for acute cardiac allograft rejection. *Ann Sur Thorac*. 2011; 92 (6): 2118–2124.
35. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess M. et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1402–1409.
36. Turnquist HR, Zhao Z, Rosborough BR, Liu Q, Castellana A, Isse K et al. IL-33 expands suppressive CD11b+ Gr-1(int) and regulatory T cells, including ST2L+ Foxp3+ cells, and mediates regulatory T cell-dependent promotion of cardiac allograft survival. *J Immunol*. 2011; 187 (9): 4598–4610. [PubMed: 21949025].
37. Brunner SM, Schiechl G, Falk W, Schlitt HJ, Geissler EK, Fichtner-Feigl S. Interleukin-33 prolongs allograft survival during chronic cardiac rejection. *Transpl Int*. 2011; 24(10): 1027–1039. DOI: 10.1111/j.1432 2277.2011.01306.x
38. Januzzi JL, Horne BD, Moore SA, Galenko O, Snow GL, Brunisholz KD et al. Interleukin receptor family member ST2 concentrations in patients following heart transplantation. *Biomarkers*. 2013; 18 (3): 250–256.

Статья поступила в редакцию 21.10.2015 г.

The article was submitted to the journal on 21.10.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-95-103

## ТОКСОПЛАЗМОЗ КАК ПРОТОЗОЙНАЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНВАЗИЯ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Д.Б. Гончаров<sup>1</sup>, Н.И. Габриэлян<sup>2</sup>, Е.В. Аббазова<sup>1</sup>, Е.С. Иевлева<sup>1</sup>, Т.В. Крупенио<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Возбудитель токсоплазмоза – *Toxoplasma gondii* способен длительно персистировать в различных тканях человека. Токсоплазмоз относят к оппортунистическим паразитозам, поскольку он представляет опасность для жизни пациента на фоне иммунной дисфункции. Серьезная проблема для здравоохранения – реактивация латентной инвазии при ВИЧ-инфекции и трансплантационных мероприятиях. Если у пациентов с ВИЧ-инфекцией доминирующей клинической формой является церебральный токсоплазмоз, то после пересадки органов наблюдается более широкий спектр поражений. Достоверно чаще наблюдаются токсоплазменные миокардиты и перикардиты. В работе анализируются показатели летальности при пересадке различных органов, сроки реактивации инвазии в посттрансплантационном периоде, связь реактивации с отменой профилактических препаратов. Объективно весьма трудна диагностика заболевания, что связано с труднодоступностью возбудителя, атипичной клинической картиной и невысокой чувствительностью лабораторных методов индикации. В этой связи полезен опыт зарубежных и отечественных исследований по поиску и использованию комплекса клинических, инструментальных, иммунологических и молекулярных критериев реактивации токсоплазмоза при иммунодефицитах человека. Приведены факты, убедительно демонстрирующие опасность, которую представляет токсоплазмоз; показана роль заболевания для различных областей медицины, в частности при трансплантации органов и тканей.

*Ключевые слова:* токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii*, трансплантация, реципиент органов, иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, антитела, реактивация.

## TOXOPLASMOSIS AS AN OPPORTUNISTIC PROTOZOAN INFESTATION AND ITS SIGNIFICANCE IN TRANSPLANTATION

D.B. Goncharov<sup>1</sup>, N.I. Gabrielyan<sup>2</sup>, E.V. Abbazova<sup>1</sup>, E.S. Ievleva<sup>1</sup>, T.V. Krupenio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The pathogen of toxoplasmosis called *Toxoplasma gondii* is able to persist for a long time in various human tissues. Toxoplasmosis is referred to as an opportunistic disease, since it presents a danger to the life of the patient for the immune dysfunction. Reactivation of latent infestation in HIV infection and transplantation procedures is a serious problem for healthcare. If a dominant clinical form in patients with HIV infection is represented by cerebral toxoplasmosis, then a broader range of lesions is observed after organ transplantation. Toxoplasmosis myocarditis and pericarditis are reliably more frequently observed. This paper analyzes mortality rate in transplantation of various organs, timing of invasive reactivation in the postoperative period and relation between reactivation and withdrawal of preventive drugs. Objectively it is rather difficult to diagnose the disease due to inaccessibility of the pathogen, atypical clinical picture and low sensitivity of laboratory indication methods. In this regard, there is a useful experience of foreign and domestic research studies in searching and using clinical, instrumental, immunological and molecular criteria of reactivation of toxoplasmosis in human immunodeficiency. The given facts convincingly demonstrated the danger of toxoplasmosis; the role of the disease is shown for various fields of medicine, particularly in transplantation of organs and tissues.

*Key words:* toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, transplantation, recipient of organs, immunosuppression, HIV infection, antibodies, reactivation.

**Для корреспонденции:** Гончаров Дмитрий Борисович. Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.

Тел.: раб. (499) 190-44-79, моб. (916) 186-15-79. E-mail: goncharov\_toxo@mail.ru.

**For correspondence:** Goncharov Dmitry Borisovich. Address: 18, Gamaleya st., Moscow, 123098, Russian Federation.

Тел.: job. (499) 190-44-79, mob. (916) 186-15-79. E-mail: goncharov\_toxo@mail.ru.

Токсоплазмоз относится к паразитарным болезням, в мире им поражено более 2 млрд человек [1]. В России инвазировано 32–37% населения [2]. Возбудитель токсоплазмоза – *Toxoplasma gondii* способен длительно персистировать в различных органах и тканях и вероятность манифестного заболевания резко возрастает при иммунодефицитах любой этиологии, поэтому токсоплазмоз относят к оппортунистическим паразитозам.

Отличительной чертой данной инфекции является резкое преобладание латентных форм, которые составляют, по разным источникам, от 80 до 90% инфицированной *T. gondii* человеческой популяции. Соответственно, только от 10 до 20% токсоплазменной инфекции у детей и взрослых имеют выраженные клинические признаки [3, 4]. Однако исследования показали, что среди так называемых условно здоровых носителей *T. gondii* есть определенный процент людей с разнообразной клинической микросимптоматикой со стороны ЦНС и висцеральных органов [5].

Именно поэтому в современной трансплантологии пристальное внимание уделяется паразитарным инвазиям, в частности, токсоплазмозу, поскольку на фоне иммунной дисфункции в послеоперационном периоде они представляют серьезную опасность для реципиентов органов.

Напомним, что *T. gondii* – облигатный внутриклеточный паразит – относится к п/царству *Protozoa*, классу *Coccidia*, отряду *Eucocciidida*, семейству *Sarcocystidae* и представляет собой единственный вид рода *Toxoplasma* [3, 6]. Для *T. gondii*, как и для всех *Coccidia*, характерным является наличие сложного жизненного цикла с чередованием бесполого и полового процесса размножения [6] (рис.). Окончательным хозяином токсоплазм являются только виды семейства кошачьих, и только у них в тон-

ком кишечнике проходит половой цикл развития паразитов. Все остальные виды млекопитающих и птиц являются промежуточными хозяевами (более 350 видов позвоночных) у которых токсоплазмы размножаются только бесполом путем [7, 8].

Кишечная фаза развития начинается с поедания дефинитивным хозяином (например, кошкой) тканей различных животных (промежуточных хозяев) с цистами токсоплазм, содержащими брэдизоиты, или ооцист со спорозоитами из окружающей среды (например, с водой). Проникнув в клетки эпителия кишечника, брэдизоиты или спорозоиты проходят ограниченное количество циклов бесполого деления (шизогонии). Затем начинается половая стадия развития паразита. В результате гаметогонии образуются микро- и макрогаметоциты, слияние которых приводит к формированию зиготы, которая трансформируется в ооцисту. Из просвета кишечника ооцисты выделяются во внешнюю среду.

В окружающей среде происходит следующий этап развития внутри ооцисты – спорогония, и в течение 2–5 дней образуются 2 спороцисты с 4 спорозоитами в каждой из них. Ооциста со спорозоитами является внешней инвазионной стадией паразита, как для промежуточного хозяина, так и для окончательного [9]. Инвазивность в условиях влажной среды паразиты сохраняют в течение многих месяцев, а иногда и до 2 лет.

Тканевая фаза цикла включает в себя две стадии развития: тахизоитов (активно размножающихся форм) и цист. Данный процесс начинается при попадании в кишечник промежуточного хозяина (в том числе и человека) ооцисты со спорозоитами из окружающей среды или цист (с брэдизоитами) с тканями инвазированных животных. В тонком кишечнике под действием протеолитических ферментов происхо-



Рис. Цикл развития *Toxoplasma gondii*

Fig. The development cycle of *Toxoplasma gondii*

дит освобождение токсоплазм, которые проникают в эпителиальные клетки, где размножаются бесполом делением (эндодиогения). Пораженная клетка, переполненная дочерними особями паразита – тахизоитами, разрушается. Тахизоиты активно внедряются в соседние клетки, формируя очаг инвазии в тонком кишечнике, откуда они попадают в лимфатические и кровеносные сосуды и разносятся по всему организму, проникая в клетки других органов.

Фаза пролиферации паразита постепенно стихает под действием формирующегося иммунного ответа. Вокруг тахизоитов образуется паразитарная оболочка, непроницаемая для антител. Формируется истинная тканевая циста, в которой тахизоиты трансформируются в медленно пролиферирующие брадизоиты. В цисте может насчитываться более тысячи брадизоитов, и она остается жизнеспособной в течение многих лет либо всей жизни хозяина. Чаще всего цисты локализуются в клетках головного мозга и мышечной ткани, реже в клетках других органов, не нарушая их функции. Такие факторы, как высокая вирулентность возбудителя, снижение иммунного статуса хозяина могут приводить к развитию воспалительных очагов в тканях, выраженность которых определяет наличие клинической симптоматики.

Таким образом, в жизненном цикле *T. gondii* присутствует персистирующая стадия – циста, которая позволяет ему выживать в организме хозяина с нормальной иммунной системой длительное время. Причем преимущественно это происходит в иммунологически привилегированных органах (головной мозг, глаза). В условиях иммунодефицита цисты разрушаются, происходит конверсия брадизоитов цист в быстро пролиферирующие тахизоиты, и развитие паразита не сдерживается клеточным иммунитетом. Кстати, структура заболеваемости при хроническом приобретенном токсоплазмозе опосредована локализацией цист: наиболее часто отмечается церебральная и глазная форма заболевания. Аналогичная картина наблюдается при иммунодефицитах: реактивация латентной инфекции отмечается в основном в головном мозге и органе зрения, реже – в сердце или мышцах [10, 11].

Как известно, токсоплазмоз передается следующими путями: пероральным (основной – употребление плохо обработанного мяса животных с цистами или контаминированных ооцистами овощей и фруктов), контактным (через порезы и повреждения на кожном покрове), трансплацентарным, гемотрансфузионным и трансплантационным (при переливании крови или пересадке органов). Основные источники токсоплазменной инвазии – домашние и с/х животные. По нашим данным, в Москве и Подмосковье инфицировано 35–42% кошек и 10–15% собак. Показано, что с/х животные в разной степени заражены возбудителем токсоплазмоза: свиньи –

20–40%, овцы – 17%, КРС – 15%, козы – 14%, лошади – 8% [12, 13]. Природные очаги токсоплазмоза не имеют существенного эпидемиологического значения, несмотря на широкое распространение токсоплазм среди диких животных. Процент зараженности животных в природе достаточно низок [14].

С учетом нестерильного иммунитета при токсоплазмозе наличие у людей в крови специфических антител оценивается как показатель зараженности. Согласно литературным источникам и по нашим собственным данным, в разных регионах РФ наблюдаются следующие показатели инвазированности людей: Вологда – 16%, Москва – 25%, Дубна – 29%, Орловская обл. – 32%, Волгоградская обл. – 12–28%, Дагестан – 43%, Омская обл. – 14%, Камчатка – 15%, Ненецкий АО – 32% [15]. При этом просматривается ряд закономерностей. Различия в распространенности возбудителя обусловлены природно-климатическими особенностями географических зон – в более теплых и влажных регионах ооцисты токсоплазм сохраняются гораздо дольше. В аридной зоне, где условия для сохранения возбудителя неблагоприятны, ниже и инфицированность населения – 10–12% [15]. Однако в ряде случаев более существенную роль играют особенности питания и образа жизни населения. Наши исследования показали, что в Махачкале инфицировано 29% жителей, не имеющих контакта с почвой, среди активно контактирующих – 61%. Аналогичная картина наблюдается и в Москве. Оказалось, что и в Москве, и в Махачкале люди, имеющие в доме кошек, достоверно чаще заражены токсоплазмами по сравнению с лицами, не содержащими кошек. Частота обнаружения токсоплазмоза закономерно повышается с возрастом. У женщин инфицированность выше, чем у мужчин. В группу риска по токсоплазмозу входят работники мясокомбинатов (67%), ферм, варваров, птицекомбинатов, звероводы, ветеринары и т. д. К группе риска относятся и лица с иммунодефицитами различной этиологии [15].

Токсоплазмоз как заболевание имеет две формы: врожденную и приобретенную. Врожденный токсоплазмоз имеет в структуре инфекционной патологии чрезвычайную значимость, так как приводит к различным порокам развития и ранней детской смертности [16, 17]. Вместе с тем анализ имеющихся данных показывает, что клинические проявления врожденного токсоплазмоза отличаются широким полиморфизмом, причем преобладают бессимптомное носительство и субклинические формы заболевания [18, 19]. Трансплацентарная передача *T. gondii* осуществляется только от женщин со свежей инфекцией, но лишь у 10% из них наблюдаются клинические признаки заболевания, что не исключает передачи возбудителя плоду [18]. В дальнейшем врожденная латентная инфекция приобретает

хроническое течение, брэдизоиты в цистах продолжают медленно пролиферировать, что обусловлено неадекватностью иммунной системы новорожденного и способностью токсоплазм оказывать иммуносупрессивное действие на различные звенья иммунной системы, в первую очередь на фагоцитирующие клетки и Т-клетки [1]. Активизация врожденного токсоплазмоза возможна в любом возрасте. Нарастающая гидроцефалия может обнаружиться к концу первого года жизни, в 3–7 лет у инфицированных детей развиваются неврологические отклонения, отставания в психическом развитии, глухота, эндокринные нарушения. Часто возникает обострение хориоретинита, вплоть до потери зрения. Имбецильность может стать очевидной к 10–12 годам. В целом латентная форма врожденного токсоплазмоза в 60% случаев трансформируется в манифестную в течение первых 15 лет жизни [20].

Характеризуя приобретенный токсоплазмоз, представляется важным отметить, что выделяют две основные группы людей, для которых риск развития заболевания наиболее высок и связан со снижением иммунитета. К ним относят больных ВИЧ-инфекцией и реципиентов органов.

И в первую очередь следует рассмотреть церебральный токсоплазмоз и токсоплазмоз сердца, поскольку эти клинические формы инвазии отмечаются наиболее часто при иммунодефиците, вызванном ВИЧ-инфекцией и трансплантационными мероприятиями.

Церебральный токсоплазмоз – наиболее частая форма поражения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По отдельным данным, он занимает 3–5-е место в структуре летальных исходов [21, 22].

На большом статистическом материале нами было показано, что токсоплазмоз – ведущая неврологическая патология у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (34,7% случаев всех поражений головного мозга) [23, 24]. У 84% таких больных лечащими врачами и патоморфологами диагностирован первичный очаг инвазии в ЦНС. Примерно в 61% случаев поражение головного мозга развивалось изолированно. Поражения других органов (сердца, легких, печени, селезенки и пр.) встречались реже [25]. Структура поражений связана с известным фактом полиорганной персистенции возбудителя в различных органах и тканях, которая определяет разнообразие вариантов течения токсоплазмоза и полиморфизм клинических проявлений, но с преимущественным поражением ЦНС [26].

Клиническая картина церебрального токсоплазмоза напоминает симптоматику при ЦМВИ, первичной лимфоме мозга, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии а также при поражениях, вызванных более редкими нозоформами: микобактериозы, криптококкоз, аспергиллез, кандидоз, сар-

кома Капоши и др. [23]. Поэтому для дифференциальной диагностики церебрального токсоплазмоза используются иммунологические и молекулярно-биологические методы, а также магнитно-резонансная томография (МРТ). При проведении МРТ хорошо визуализируются очаги поражения в головном мозге: чаще – единичные, но нередко и множественные [23, 24]. Однако единичные очаги очень схожи с поражениями, наблюдаемыми при лимфоме головного мозга, и некоторыми другими заболеваниями. Вследствие чего основным критерием постановки диагноза «церебральный токсоплазмоз» служит специфическая лабораторная диагностика.

По нашим данным, для достоверности подтверждения реактивации инвазии необходимо количественное определение антител IgG наряду с другими иммунологическими и молекулярными показателями [27]. Вместе с тем на поздних стадиях СПИДа при реактивации токсоплазмоза зачастую не наблюдается высокого уровня антипаразитарных IgG из-за иммунной дисфункции, и дополнительно их определяют в спинномозговой жидкости (СМЖ) [25, 28]. К сожалению, при почти 100% специфичности чувствительность тестов по определению антител IgG в СМЖ значительно ниже. IgG в СМЖ обнаруживают преимущественно при высоком уровне IgG в крови [25]. Так, по нашим данным, у 57% пациентов с церебральным токсоплазмозом были выявлены IgG в СМЖ [27].

Эффективным критерием для мониторинга реактивации церебрального токсоплазмоза предложено считать определение в крови антипаразитарных IgA [29]. Наиболее значимым является возможность выявления рецидива токсоплазмоза в отсутствие антител IgM и наличие корреляционной связи между количеством антител IgA, активностью инвазии и эффективностью антипротозойной терапии. Однако IgA присутствуют в крови не у всех пациентов [27, 30].

Молекулярно-биологическая диагностика токсоплазмоза основана на методе ПЦР. Присутствие в крови и СМЖ ДНК *T. gondii* свидетельствует о локализации возбудителя и реактивации инвазии. По нашим данным, ДНК *T. gondii* у больных церебральным токсоплазмозом выявлена в крови в 53,1% случаев, в СМЖ – в 57,1% случаев [27]. Результаты исследований других авторов показывают достоверную корреляцию между иммунологическими и молекулярными критериями реактивации и высокую специфичность обнаружения ДНК токсоплазм при ВИЧ-инфекции, что дает основание, безусловно, рекомендовать данный метод [31].

Таким образом, для диагностики церебрального токсоплазмоза предложен широкий ряд специфических критериев, однако ни одно отдельно взятое исследование не обладает достаточной клинической чувствительностью для постановки диагноза. Поэтому для увеличения диагностической эффектив-

ности применяют алгоритм лабораторных исследований, включающий комплекс исследований [27].

Практически во всех случаях развитие токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией связано с реактивацией латентной инвазии на фоне выраженного снижения иммунитета. По данным литературы, реактивация токсоплазмоза происходит примерно у 28–40% инвазированных пациентов, если они не получают эффективной профилактики, и преимущественно при уровне CD4-лимфоцитов менее  $0,1 \times 10^9/\text{л}$  [23, 33, 34]. Поэтому своевременное применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) служит профилактикой развития заболевания у этих больных. В клинической картине преобладают симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, гемианопсия, судороги и пр.) [23, 24, 33]. Очаговые явления сочетаются с признаками энцефалопатии и сопровождаются интоксикацией. Судороги очагового или генерализованного характера отмечаются у 15–43% больных, головная боль – приблизительно у 50%, лихорадка – более чем у 60% [24, 33].

Другие клинические формы инвазии встречаются значительно реже. Так, анализ вскрытий больных ВИЧ-инфекцией в КИБ № 2 г. Москвы за 2010–2012 гг. показал, что экстрацеребральные формы токсоплазмоза выявлены в 15,6% случаев; причем наиболее часто оказалось поражено сердце [22, 33].

При токсоплазмозе сердца у больных развивается миокардит с типичной клинической картиной, возможно развитие сердечной недостаточности. На ЭКГ обнаруживаются неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Возможно присоединение перикардита, однако перикардит и эндокардит все же наблюдаются реже. В биоптатах миокарда при токсоплазменном миокардите обнаруживается воспалительная инфильтрация, наблюдается распад кардиомиоцитов, характерен также выраженный отек между мышечными волокнами, иногда в кардиомиоцитах выявляются токсоплазмы.

Впервые токсоплазменный миокардит был описан в 1950 г. E. Bengtsson. О перикардитах токсоплазменной этиологии науке стало известно в 1958 г. В последующие два десятилетия были сформированы основные представления о клинике, сопровождающей поражения сердца при токсоплазмозе, особенностях острого и хронического течения инвазии, выявлены патоморфологические изменения тканей сердца и гистологическая картина [35].

Несмотря на ряд серьезных исследований в этой области и обобщающих клинико-статистических данных, согласно которым удельный вес токсоплазмоза среди миокардитов неясной этиологии составляет 10,9% [36], практической медициной проблеме

токсоплазмоза сердца не уделялось должного внимания. Основная причина невыявления случаев патологии сердца, связанных с токсоплазменной инвазией – трудности ее клинической и лабораторной диагностики, что актуально и в настоящее время. Сформированные в 1980–1990 гг. представления о токсоплазмозе как оппортунистической инвазии также не способствовали развитию исследований по токсоплазмозу сердца, так как считалось, что острые, клинически выраженные случаи заболевания встречаются достаточно редко.

Интерес к проблеме существенно усилился в связи с открытием **трансплантационного токсоплазмоза** [37]. Оказалось, что при пересадке зараженного *T. gondii* донорского органа заболевание на фоне иммуносупрессивной терапии развивается стремительно, и в большинстве случаев без своевременной этиотропной терапии отмечалась гибель пациента [38]. Причем именно пересадка сердца с цистами токсоплазм серонегативному пациенту наиболее часто вызывает реактивацию инвазии по сравнению с пересадками легких, печени, почки, других тканей и клеток [39].

Токсоплазмоз после трансплантации органов может развиваться в 2 случаях. Во-первых, в результате реактивации латентно протекающего токсоплазмоза у реципиента на фоне иммуносупрессивной терапии, назначаемой при пересадке органов. Во-вторых, в результате пересадки зараженного токсоплазмами донорского органа (сердца, печени, почки и др.) серонегативному к *T. gondii* реципиенту – трансплантационный путь (проведение иммуносупрессивной терапии способствует и развитию острого приобретенного токсоплазмоза при свежем заражении) [40, 41].

При пересадке зараженного органа токсоплазмоз, как правило, развивается в первые 1,5 мес. после трансплантации, хотя может наблюдаться и в более поздние сроки – до года [40, 42]. Реактивация латентной инвазии чаще происходит в более отдаленные сроки (в среднем на 3–4-м месяце) и возможна на протяжении 7 лет после трансплантационных мероприятий [40, 42, 43]. Нередко токсоплазмоз развивается после отмены препаратов, назначаемых в течение нескольких месяцев для профилактики других оппортунистических заболеваний (например, пневмоцистной пневмонии) [42].

Наиболее типичные клинические проявления инвазии при трансплантации – это токсоплазменный энцефалит, поражение сердца, пневмония, хориоретинит и диссеминированный токсоплазмоз [40, 42].

Среди реципиентов различных органов развитие токсоплазмоза часто заканчивается летально, например, у реципиентов костного мозга этот показатель достигает 66% [40], у реципиентов почки – 65% [42]. Это обусловлено рядом причин.

Во-первых, это развитие токсоплазмоза в первые месяцы после трансплантации, когда организм реципиента органов максимально ослаблен. Наиболее плохой прогноз отмечен при развитии заболевания в период с 1-го по 4-й мес. [40]. Во-вторых, это тяжесть клинической картины и полисимптоматика заболевания. Тем не менее такая тяжелая клиническая форма, как токсоплазменный энцефалит, легче поддается лечению, чем диссеминированный токсоплазмоз [40, 44]. В-третьих, это выраженность иммуносупрессии под действием лечебных мероприятий. В-четвертых, это сложность диагностики токсоплазмоза у реципиентов органов, особенно острого приобретенного токсоплазмоза в ранние сроки заболевания, когда IgM и IgG к *T. gondii* еще не успевают образоваться [42]. Также диагностику осложняет развитие атипичной картины заболевания. Диагноз у таких больных ставится часто только посмертно. Кроме атипичной клинической картины заболевания диагностика паразитоза осложняется труднодоступностью возбудителя, и соответственно, невозможностью паразитологического или молекулярно-генетического выявления *T. gondii*. Для реципиентов почки процент недиагностированного токсоплазмоза достигает 43% [42]. И наконец, развитие токсоплазмоза может способствовать отторжению пересаженного органа у реципиента, что также приводит к летальному исходу [45].

Достоверно чаще токсоплазмоз выявляют при пересадке сердца. Некоторые авторы утверждают, что вероятность развития токсоплазмоза у таких больных в результате свежего инвазивного от донорского органа больше, нежели от реактивации латентной инвазии, так как проведение лекарственной профилактики у этой группы пациентов во многих странах является обязательным [41]. Однако различного рода осложнения при трансплантации сердца возникают чаще именно у серопозитивных пациентов с хроническим течением токсоплазмоза, что приводит к гибели реципиента [45]. Реактивация токсоплазмоза при трансплантации сердца может сопровождаться развитием, в частности, энцефалита, миокардита, перикардита, хориоретинита.

Несколько реже токсоплазмоз встречается при пересадке печени. При выборе препаратов для лечения и профилактики инвазии необходимо учитывать гепатотоксичность некоторых из них, например, бисептола.

При пересадке почки токсоплазмоз выявляется достаточно редко: клинически выраженное заболевание наблюдалось не более чем у 1,5–2% реципиентов, однако асимптоматичное течение, выражающееся в росте уровня IgG к *T. gondii*, отмечено примерно у 10–14% пациентов [42].

Развитие токсоплазмоза наблюдается у 0,3–5% реципиентов костного мозга. Для этой группы реципиентов вероятнее реактивация латентного

токсоплазмоза, хотя случаи острого приобретенного токсоплазмоза от донора также были зарегистрированы [40]. Сложность лечения этих больных заключается в миелотоксичности фансидара и невозможности приема препарата в раннем посттрансплантационном периоде [40].

Для всех вышеперечисленных категорий пациентов с трансплантацией солидных органов наиболее типична стертая клиническая картина токсоплазмоза без явных патогномоничных симптомов на фоне субфебрильной температуры.

Чрезвычайно актуально то, что даже при своевременной диагностике токсоплазмоза и проведении этиотропной терапии выздоровление наступает лишь в 60% случаев [40], а поражение глаз (хориоретинит) часто заканчивается снижением зрения или слепотой [42]. В связи с этим важным является не только диагностика, но и профилактика токсоплазмоза при пересадке органов. Один из важных этапов – обследование реципиентов и их доноров на наличие IgG к *T. gondii*. Исследования необходимы для выявления риска заболевания. Серопозитивность следует рассматривать как угрозу реактивации, а серонегативность при наличии IgG к *T. gondii* у донора говорит о возможности развития острого приобретенного токсоплазмоза [42, 46]. Следующим этапом является лекарственная профилактика для реципиентов с риском развития токсоплазмоза, сроки которой могут достигать 8 мес.

Особенно важным в госпитальный период является выявление у реципиентов маркеров острой инвазии, при наличии которых, учитывая трудности интерпретации клинических проявлений токсоплазмоза, следует с особой тщательностью оценивать иммунный статус пациента и варианты лекарственной поддержки. Поскольку после трансплантации наблюдаются самые разнообразные по проявлениям и тяжести клинические формы токсоплазмоза, представляется необходимым систематизировать данные о встречаемости, локализации и проявлениях инвазии у реципиентов донорских органов (табл.).

В приведенных выше исследованиях отмечается, что токсоплазмоз у реципиентов солидных органов, в частности сердца и печени, не имеет четко выраженной клинической симптоматики (отсутствуют патогномоничные симптомы), и только лабораторное обследование может выявить серологические и молекулярные маркеры, подтверждающие развитие заболевания.

Поэтому анализ полученных данных дает нам основание заключить, что опыт ряда стран по оптимизации диагностики токсоплазмоза у реципиентов солидных органов и предложению тех или иных схем лабораторного мониторинга инвазии оказался весьма полезен. В большинстве случаев распознавание заболевания способствовало своевременному назна-

**Клинические формы токсоплазмоза у разных категорий пациентов**  
**Clinical forms of toxoplasmosis in various categories of patients**

Клинические проявления	Категория пациентов	Авторы
Энцефалит, менингит, очаговые проявления, множественные абсцессы головного мозга	Пациенты после трансплантации сердца	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47], C. Baliu и соавт. [48], C. Devis и соавт. [49], S. Mastrobioni и соавт. [50]
Миокардит, перикардит сердца (50% летальности)	Пациенты после трансплантации сердца, реципиенты трупной почки	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47], T.M. Strabelli и соавт. [51]
Хориоретинит (токсоплазмоз глаза)	Пациенты после трансплантации сердца, печени	O.V. Avkan и соавт. [52]
Диссеминированная форма	Пациенты после трансплантации сердца	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47]
	Пациенты после трансплантации почки	
Васкулопатия сердечного трансплантата	Пациенты после трансплантации сердца	J.J. van Helemont и соавт. [53]
Риск развития эпизодов клеточного или гуморального отторжения и летального исхода	Пациенты после трансплантации сердца	A.O. Doesch и соавт. [54]
Пневмония, респираторные симптомы	Пациенты после трансплантации сердца	N. Fernandez-Sabe' и соавт. [47], S. Mastrobioni и соавт. [50]

чению соответствующей химиотерапии. В этой связи интересны данные литературы [47, 55], согласно которым реципиенты солидных органов и пациенты с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, получавшие препараты, эффективные против *T. gondii* (спирамицин, котримоксазол, клиндамицин, пириметамин), имели минимальный риск развития оппортунистического токсоплазмоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор данных современной зарубежной литературы свидетельствует о важности своевременной диагностики токсоплазмоза для решения проблем, связанных с различными областями медицины, в частности с трансплантацией органов и тканей. Мировой опыт убедительно демонстрирует опасность, которую представляет токсоплазмоз. Проблема объективно осложняется отсутствием специфической картины заболевания. Согласно данным литературы, истинная причина патологии, связанная с развитием тяжелых форм или генерализацией токсоплазменной инвазии, зачастую может быть обнаружена только при проведении секционных исследований в результате выявления цист паразита в тканях сердца, головного мозга, и других органов-мишеней.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лысенко АЯ, Владимирова МГ, Кондрашин АВ, Майори ДВ. Клиническая паразитология. ВОЗ. Женева, 2002; Токсоплазмоз: 319–338. Lysenko AY, Vladimirova MG, Kondrashin AV, Maiory DV. Klinicheskaya parazitologiya. VOZ. Zheneva, 2002; Toksoplazmoz: 319–338.
2. Гончаров ДБ. Значение персистенции *Toxoplasma gondii* в клинической патологии человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2006; 4: 92–97. Goncharov DB. The role of *Toxoplasma gondii* persistence in human clinical pathology. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2006; 4: 92–97. [English abstract].
3. Hill D, Dubey JP. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. Clin. Microbiol. Infect. 2002; 8: 634–640.
4. Jenun PA, Holberg-Petersoen M, Melby KK, Stray-Pedersen B. Diagnosis of congenital Toxoplasma gondii infection by polymerase chain reaction (PCR) in amniotic fluid samples. The Norwegian experience. 1998; 106: 680–686.
5. Vidal J, Colombo FA, Penalva de Oliveira AC, Focaccia R, Pereira-Chiocola VL. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in brasilian AIDS patients. J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (10): 4765–4768.
6. Ferguson DJP. Toxoplasma gondii: 1908–2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2009; 104 (2): 133–148.
7. Вершинин ИИ. Кокцидиозы животных и их дифференциальная диагностика. Екатеринбург, 1996: 264. Vershinin II. Koktsidiozy zhivotnykh i ikh differentsial'naya diagnostika. Yekaterinburg, 1996: 264.
8. Fayer R, Reid WH. Control of coccidiosis. The biology of coccidian. Ed. P.L. Baltimore. 1982; 453–487.
9. Robert-Gagneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25 (2): 264–296.
10. Garweg J, Garweg S-DL, Flueckiger F, Jacquier P, Boehnke M. Aqueous humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M and E in cases of human ocular toxoplasmosis. J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (10): 4593–4598.
11. Luft BJ, Chua A. Central nervous system toxoplasmosis in HIV: pathogenesis, diagnosis and therapy. Curr. Infect. 2000; 2: 358–362.

12. Засухин ДН. Проблема токсоплазмоза. М.: Медицина, 1980: 309. *Zasukhin DN. Problema toksoplazmoza. M.: Meditsina, 1980: 309.*
13. Кузнецова ЭА, Нестеренко ЛН, Грачева ЛИ, Гончаров ДБ, Бенедиктов ИИ, Романова ЮМ. Сборник тезисов докладов III Всероссийской научно-практической конференции «Генодиагностика в современной медицине». М., 2000: 192–194. *Kuznetsova EA, Nesterenko LN, Grachyova LI, Goncharov DB, Benediktov II, Romanova YuM. Sbornik tezisov dokladov III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Genodiagnostika v sovremennoy meditsine». M., 2000: 192–194.*
14. Fayer R, Reid WH. Control at coccidiosis. The biology of the coccidia. Ed. P.L. Long. Baltimore, 1982: 453–487.
15. Гончаров ДБ. Токсоплазмоз: роль в клинической патологии человека и методы диагностики. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2005; 4: 52–58. *Goncharov DB. Toksoplazmoz: rol' v klinicheskoi patologii cheloveka i metody diagnostiki. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 2005; 4: 52–58.
16. Орехов КВ. Врожденный токсоплазмоз. Орехов КВ. (ред.). *Инфекционные заболевания у детей и экология человека.* Ставрополь, 1999; 69–92. *Orekhov KV. Vrozhdyonnyi toksoplazmoz. Orekhov KV. (red). Infektsionnyye zabolevaniya u detei i ekologiya cheloveka. Stavropol', 1999; 69–92.*
17. Ряпис ЛА, Брико НИ, Покровский ВИ. Вертикальная передача возбудителей болезней человека и ее соотношение с неклассическими механизмами передачи. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2000; 4: 47–49. *Ryapis LA, Briko NI, Pokrovskiy VI. Vertical transmission of pathogens of human diseases and its correlation with non-classical mechanisms of transmission. Epidemiology and infectious diseases.* 2000; 4: 47–49. [English abstract].
18. Ткаченко ЮП, Ткаченко АВ, Каменищик АВ. Врожденный токсоплазмоз у детей первого года жизни. *Международный медицинский журнал.* 1998; 4: 107–109. *Tkachenko YP, Tkachenko AV, Kamenschik AV. Vrozhdyonnyi toksoplazmoz u detei pervogo goda zhizni. Mezhdunarodnyi meditsinskiy zhurnal.* 1998; 4: 107–109.
19. Roizen L, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics.* 1995; 95 (1): 11–20.
20. Daffos F, Foresrier M, Capella-Pavlovssky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 271–275.
21. Тишкевич ОА, Шахгильдян ВИ, Пархоменко ЮГ. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2004; 4: 42–46. *Tishkevich OA, Shakhgil'dyan VI, Parkhomenko YuG. Struktura letal'nykh iskhodov i patologicheskaya anatomiya u bol'nykh VICH-infektsiyey v Moskve. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni.* 2004; 4: 42–46.
22. Цинзерлинг ВА, Комарова ДВ, Рахманова АГ, Яковлев АА, Леонова ОН. Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфозов ВИЧ-инфекции. *Архив патологии.* 2010; 72 (2): 26–30. *Tsinzerling VA, Komarova DV, Rakhmanova AG, Yakovlev AA, Leonova ON. The topical problems of morphological diagnosis and the pathomorphism of HIV infection. Arkhiv patologii.* 2010; 72 (2): 26–30. [English abstract].
23. Перегудова АБ, Шахгильдян ВИ, Гончаров ДБ, Ермак ТН, Тишкевич ИМ, Шипулина ОЛ и др. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив.* 2007; 79 (11): 36–39. *Peregudova AB, Shakhgil'dyan VI, Goncharov DB, Ermak TN, Tishkevich IM, Shipulina OL et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Therapeutic archive.* 2007; 79 (11): 36–39. [English abstract].
24. Перегудова АБ, Шахгильдян ВИ, Цветкова ОА, Ермак ТН, Груздев БМ, Юдицкий МВ и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы. *Терапевтический архив.* 2010; 82 (11): 22–27. *Peregudova AB, Shakhgil'dyan VI, Tsvetkova OA, Ermak TN, Gruzdev BM, Yuditskiy MV et al. The pattern of central nervous system lesions in HIV-infected patients of the specialized unit in infectious disease hospital. Therapeutic archive.* 2010; 82 (11): 22–27. [English abstract].
25. Губарева ЕВ, Гончаров ДБ, Кобец НВ, Долгих ТИ, Магда НА, Перегудова АБ и др. Разработка подходов к созданию системы диагностики и профилактики токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2010; 4 (53): 60–65. *Gubareva EV, Goncharov DB, Kobets NV, Dolgikh TI, Magda NA, Peregudova AB i dr. Razrabotka podkhodov k sozdaniyu sistemy diagnostiki i profilaktiki toksoplazmoza pri VICH-infektsii. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2010; 4 (53): 60–65.
26. Гончаров ДБ, Губарева ЕВ, Тишкевич ОА, Кобец НВ, Пархоменко ЮГ, Боровая ТГ и др. Изучение персистенции низковирулентного штамма *Toxoplasma gondii* на модели *in vivo*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2009; 4: 107–111. *Goncharov DB, Gubareva EV, Tishkevich OA, Kobets NV, Parkhomenko YuG, Borovaia TG et al. Study of persistence of low virulent strain of Toxoplasma gondii on in vivo model. Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology.* 2009; 4: 107–111. [English abstract].
27. Губарева ЕВ, Гончаров ДБ, Домонова ЭА, Сильвейстрова ОЮ, Перегудова АБ, Тишкевич ОА и др. Использование иммунологических и молекулярно-биологических методов для диагностики церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2013; 1: 7–12. *Gubareva EV, Goncharov DB, Domonova EA, Sil'veistrova OYu, Peregudova AB, Tishkevich OA. et al. Use of immunological and molecular biological methods to diagnose cerebral toxoplasmosis in HIV infection. Medical parasitology and parasitic diseases.* 2013; 1: 7–12.
28. Stroehle A, Schmid K, Heinzer I, Naguleswaran A, Hemphill A. Performance of a Western immunoblot assay to detect specific anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies in human saliva. *J. Parasitol.* 2005; 91 (3): 561–563.

29. Dzitko K, Staczek P, Gatkowska J, Dlugonska H. Toxoplasma gondii: Serological recognition of reinfection. *Exp. Parasitol.* 2006; 112 (2): 134–137.
30. Гончаров ДБ, Губарева ЕВ, Кобец НВ, Домонова ЭА, Иевлева ЕС. Токсоплазмоз при ВИЧ-инфекции: критерии реактивации инвазии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2012; 4: 88–92. Goncharov DB, Gubareva EV, Kobets NV, Domonova EA, Ievleva ES. Toxoplasmosis in HIV-infection: invasion reactivation criteria. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology.* 2012; 4: 88–92. [English abstract].
31. Colombo FA, Vidal JE, de Oliveira AC, Hernandez AV, Bonasser-Filho F, Nogueira RS et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (10): 5044–5047.
32. Williams SL, Burton EC. Disseminated toxoplasmosis in a patient with undiagnosed AIDS. *Proc (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2009; 22 (1): 20–22.
33. Покровский ВВ, Ермак ТН, Беляева ВВ, Юрин ОГ. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: ГЕОТАР-МЕД, 2003: 488. Pokrovskiy VV, Yermak TN, Belyayeva VV, Yuring OG. VICH-infektsiya: klinika, diagnostika i lecheniye. M.: GEOTAR-MED, 2003: 488.
34. Oliveira JF, Greco DB, Oliveira GC, Christo PP, Guimaraes MDC, Correa-Oliveira R. Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006; 39 (2): 146–151.
35. Leak D, Meghji M. Toxoplasmic infection in cardiac disease. *Am. J. Cardiol.* 1979; 43 (4): 841–849.
36. Засухин ДН. Проблема токсоплазмоза. М.: Медицина, 1980: 312. Zasukhin DN. Problema toksoplazmoza. M.: Meditsina, 1980: 312.
37. Ryning FW, Mcleod R, Maddox JC, Hunt S, Remington JS. Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 47–49.
38. Speirs GE, Hakim M, Calne RY, Wreghitt TG. Relative risk of donor-transmitted *Toxoplasma gondii* infection in heart, liver and kidney transplant recipients. *Clin. Transplant.* 1988; 2: 257–260.
39. Orr KE, Gould FK, Short G, Dark JH, Hilton CJ, Corris PA et al. Outcome of *Toxoplasma gondii* mismatches in heart transplant recipients over a period of 8 years. *J. Infect.* 1994; 29: 249–253.
40. Mele A, Paterson PJ, Prentice HG, Leoni P, Kibbler CC. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation.* 2002; 29: 691–698.
41. Gallino A, Maggiorini M, Kiowski W, Martin X, Wunderli W, Schneider J et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15 (5): 389–393.
42. Wulf MWH, van Crevel R, Portier R, ter Meulen CG, Melchers WJG, van der Ven A et al. Toxoplasmosis after renal transplantation: implications of a missed diagnosis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (7): 3544–3547.
43. Nasser QJ, Power RE, Eng MP, Hickey DP, Little DM. Toxoplasmosis after a simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2004; 36 (9): 2843–2844.
44. Vaessen N, Verweij JJ, Spijkerman IJ, van Hoek B, van Lieshout L. Fatal disseminated toxoplasmosis after liver transplantation: improved and early diagnosis by PCR. *Neth. J. Med.* 2007; 65 (6): 222–223.
45. Arora S, Jenum PA, Aukrust P, Rollag H, Andreassen AK, Simonsen S et al. Pre-transplant *Toxoplasma gondii* seropositivity among heart transplant recipients is associated with an increased risk of all-cause and cardiac mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (20): 1967–1972.
46. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L et al. Negative pretransplant serostatus for *Toxoplasma gondii* is associated with impaired survival after heart transplantation. *Transpl. Int.* 2010; 23 (4): 382–389.
47. Fernández-Sabé N, Cervera C, Fariñas MC, Bodro M, Muñoz P, Gurguí M et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (3): 355–361.
48. Baliu C, Sanclemente G, Cardona M, Castel MA, Perez-Villa F, Moreno A et al. Toxoplasmic encephalitis associated with meningitis in a heart transplant recipient. *Transpl. Infect. Dis.* 2014; 16 (4): 631–633.
49. Davis C, Manteuffel J. Unusual presentation of *Toxoplasma gondii* encephalitis. *West J. Emerg. Med.* 2012; 13 (6): 488–490.
50. Mastrobuoni S, Dell'aquila AM, Herreros J. Fatal *Toxoplasma gondii* dissemination in a heart transplant recipient: description of a case. *Case Rep. Transplant.* 2012; 2012(ID 524279): 3. Published online.
51. Strabelli TM, Siciliano RF, Vidal Campos S, Bianchi Castelli J, Bacal F, Bocchi EA et al. *Toxoplasma gondii* myocarditis after adult heart transplantation: successful prophylaxis with pyrimethamine. *J. Trop. Med.* 2012; 2012: ID 853562, 4 p. Published online.
52. Avkan OV, Koçak N, Köse H, Unek T, Ozbilgin M, Karademir S et al. Ocular toxoplasmosis developed after liver transplantation. *Mikrobiyol. Bul.* 2012; 46 (4): 702–706.
53. Van Hellemond JJ, van Domburg RT, Caliskan K, Birim O, Balk AH. *Toxoplasma gondii* serostatus is not associated with impaired long-term survival after heart transplantation. *Transplantation.* 2013; 96 (12): 1052–1058.
54. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L et al. Negative pretransplant serostatus for *Toxoplasma gondii* is associated with impaired survival after heart transplantation. *Transpl. Int.* 2010; 23 (4): 382–389.
55. Payá E, Noemí I, Tassar R, Catalán P, Avilés CL. Prophylaxis against *Toxoplasma gondii* disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation. *Rev. Chilena Infectol.* 2012; 29 (1): 37–39.

Статья поступила в редакцию 26.10.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 26.10.2015

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-104-117

## ПУТИ РАСПОЗНАВАНИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ АДАПТИВНОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА АЛЛОГЕННУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ОРГАНОВ

*А.С. Беркос<sup>1</sup>, Г.В. Николаев<sup>2</sup>*<sup>1</sup> ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В основе реакции иммунологического отторжения аллогенного трансплантата лежит процесс распознавания донорских антигенов Т-клеточными рецепторами. В качестве антигенов, как правило, выступают молекулы главного комплекса гистосовместимости, экспрессированные клетками тканей донорского органа. По своей активности иммунный ответ на аллогенный трансплантат в значительной степени превышает реакцию на обычную инфекцию и характеризуется стойкой иммунологической памятью. При этом базовые механизмы распознавания антигена при инфекции и аллотрансплантации, по-видимому, должны быть сходными. В данном обзоре рассматриваются три основных пути распознавания аллоантигенов, принципиально различающиеся природой антигенпрезентирующих клеток, кинетикой и продолжительностью своего влияния на формирование аллоиммунитета: прямой, непрямой и смешанный. Установление взаимосвязи механизмов аллораспознавания с проявлениями реакции отторжения трансплантата имеет важное клиническое значение.

*Ключевые слова: аллогенный трансплантат, аллораспознавание, главный комплекс гистосовместимости, антигенпрезентирующие клетки, Т-клеточный рецептор.*

## PATHWAYS OF RECOGNITION OF FOREIGN ANTIGENS IN THE ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE TO ALLOGENEIC ORGAN TRANSPLANTATION

*A.S. Berkos<sup>1</sup>, G.V. Nikolaev<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Federal State Institution «Federal North-West Medical Research Centre» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Immunological allograft rejection is based on the process of recognition of donor antigens by T-cell receptors. Antigens are generally represented by molecules of major histocompatibility complex (MHC), expressed by the donor organ tissue cells. Immune response to allogeneic transplant in its activity is greatly higher than response to conventional infection wherein the basic mechanisms of recognition of infectious antigens and alloantigens seem to be similar. In this review we have analyzed three main pathways of recognition of alloantigens. Those pathways are differentiated by the nature of antigen presenting cells, kinetics and duration of its influence on the formation of alloimmunity: direct, indirect and semidirect. Establishing the relationship between mechanisms of allorecognition and manifestations of graft rejection is of great clinical importance.

*Key words: allograft, allorecognition, major histocompatibility complex, antigen presenting cells, T-cell receptor.*

### ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация прочно вошла в практику лечения терминальных состояний, связан-

ных с утратой функции жизненно важных органов и тканей. Однако главной преградой на пути достижения длительного приживания трансплантата

Для корреспонденции: Беркос Андрей Станиславович. Адрес: 196601, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Жуковско-Волынская, д. 4а. Тел.: (812) 451-90-52, (911) 952-59-80. E-mail: aberkos@yandex.ru.

For correspondence: Berkos Andrey Stanislavovich. Address: 4a Zhukovsko-Volynskaya st., Pushkin, St-Petersburg, 196601, Russian Federation. Tel.: (812) 451-90-52, (911) 952-59-80. E-mail: aberkos@yandex.ru.

остается проблема иммунологической несовместимости донора и реципиента. Изучение механизмов иммунологического отторжения аллогенного трансплантата, а также понимание сути биологических процессов, лежащих в основе распознавания аллогенных антигенов, как чужеродных организму реципиента является сегодня очень важным с практической и крайне интересным с научной точки зрения.

Очевидно, что защита организма от проникновения в его внутреннюю среду органов другой особи с целью замены утраченных собственных органов не была предусмотрена природой. Удивительно, но по своей активности иммунный ответ на аллогенный трансплантат в значительной степени превышает реакцию на обычную инфекцию и характеризуется стойкой иммунологической памятью. Установлено, что до 10% индивидуального Т-клеточного репертуара реагирует с аллоантигенами. В то же время менее 0,001% Т-клеток обладают рецепторами, специфичными к обычным пептидным антигенам, в том числе инфекционного происхождения [1–3]. При этом базовые механизмы распознавания антигена при инфекции и аллотрансплантации, по-видимому, должны быть сходными. Вместе с тем следует отметить, что в обычных условиях взаимодействие организма с аллоантигенами является неотъемлемой частью физиологических процессов, обеспечивающих нормальное развитие плода при беременности, где плод, по сути, является «семиаллогенным трансплантатом». Считается, что такое взаимодействие не только индуцирует толерантность материнской иммунной системы к унаследованным плодом отцовским HLA-антигенам (inherited paternal antigens) (IPA), но и обеспечивает нормальное развитие иммунной системы плода при ее взаимодействии с неунаследованными материнскими HLA-антигенами (noninherited maternal antigens) (NIMA) [4]. Все это предполагает гетерогенность механизмов, вовлеченных в процесс иммунологического распознавания аллоантигенов при трансплантации и наличие особенностей, свойственных только этому процессу.

## 1. РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНОВ

В основе процесса распознавания чужеродных антигенов лежит механизм презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам, обладающим широким репертуаром Т-клеточных рецепторов (ТкР). ТкР способны специфично связываться с антигенами, что приводит к активации Т-клетки, пролиферации и запуску каскада реакций, направленных на уничтожение источника этих антигенов. Роль антиген-презентирующих клеток (АПК) играют дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-лимфоциты. При этом Т-клетка будет активироваться только при условии,

что АПК экспрессирует тот же гаплотип главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex) (МНС), что и данная Т-клетка. Этот феномен получил название «рестрикция по гаплотипу», а процесс распознавания антигенного пептида в комплексе с собственной молекулой МНС – «двойное распознавание». В случае «экзогенной инфекции», развивающейся в межклеточном пространстве, АПК презентуют антигенный пептид в комплексе с МНС II класса для распознавания  $CD4^+$  Т-клетками (Т-хелперы). При «эндогенной инфекции», существующей внутри клетки, антигенный пептид презентуется в комплексе с МНС I класса для распознавания  $CD8^+$  Т-клетками (цитотоксические Т-клетки). Парадигма «двойного распознавания», предложенная в 1974 г. нобелевскими лауреатами Р. Цинкернагелем и П. Догерти, по сей день является базовой при изучении иммунного ответа на различные антигены [5].

Характерной особенностью МНС является его высочайший полиморфизм, современная номенклатура включает более 4000 аллелей, и количество вновь выявленных специфичностей постоянно растет [6]. Причина такого полиморфизма связана с главной биологической ролью МНС – презентацией как можно большего количества антигенных пептидов патогенных микроорганизмов для лучшей сопротивляемости инфекции на популяционном уровне. Строение молекулы МНС I и II класса отличается друг от друга, однако их принципиальной особенностью и сходством является наличие пептидсвязывающей полости, которая формируется участками доменов пептидных цепей, обладающих высоким полиморфизмом, что, собственно, и определяет конкретную МНС-специфичность (рис. 1). Именно этот участок молекулы играет ключевую роль в презентации антигена. В обычных физиологических условиях в антигенсвязывающей полости молекулы МНС находятся пептиды, представляю-

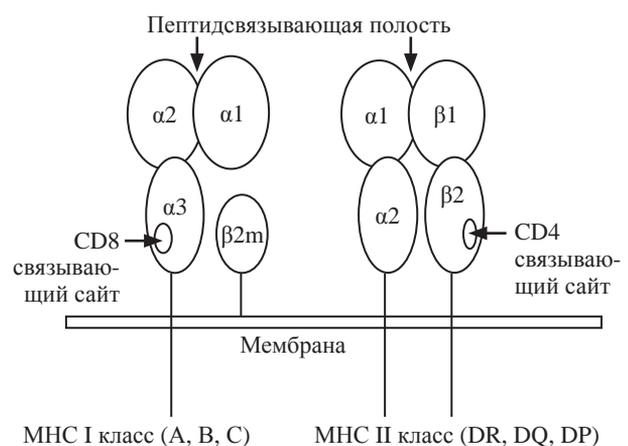


Рис. 1. Схема строения молекулы МНС

Fig. 1. Scheme of the structure of the MHC molecule

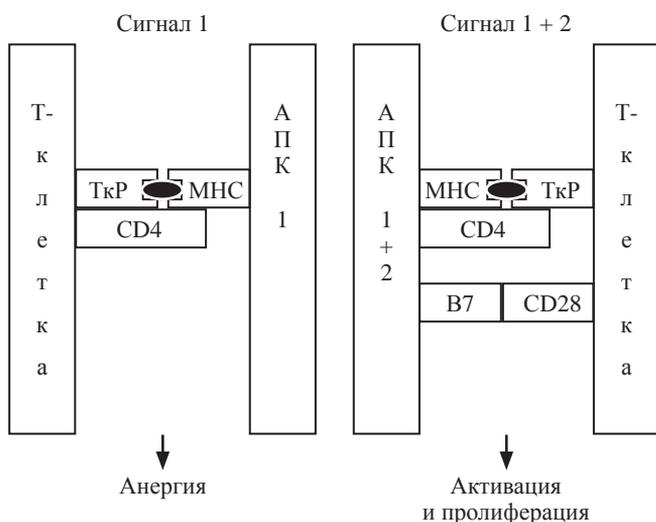


Рис. 2. Костимулирующие сигналы при взаимодействии АПК и Т-клетки

Fig. 2. Costimulatory signals in APC and T-cells interaction

щие собой фрагменты нормальных клеточных компонентов, образующиеся вследствие внутриклеточной деградации белков [7]. Без соответствующих пептидов, располагающихся в пептидсвязывающей полости, молекула МНС не может быть экспрессирована на мембране клетки. Важно подчеркнуть, что пептид может удерживаться в пептидсвязывающей полости только при условии комплементарности топографии поверхностей соприкасающихся участков, что позволяет нековалентным связям (водородные, гидрофобные, электростатические) довольно прочно связывать эти структуры. Эти пептиды специфичны для каждого организма, так как их конфигурация соответствует форме пептидсвязывающей полости молекул МНС, которые, в свою очередь, обладают высоким полиморфизмом. Получается, что в большинстве своем люди отличаются друг от друга набором пептидов, представленных молекулами МНС.

Таким образом, вследствие того что донор трансплантируемой ткани и реципиент различаются по антигенам, являющимся продуктами МНС, ткани трансплантата экспрессируют большое число таких антигенов, которые могут распознаваться Т-клетками реципиента, несмотря на принадлежность донора и реципиента к одному биологическому виду. Экспрессированные на поверхности клеток комплексы «молекула МНС + пептид» представляют собой структурную основу, обеспечивающую распознавание чужеродных антигенов, отличие «своего от чужого» и развитие иммунного ответа, в том числе и на аллогенный трансплантат.

Следует подчеркнуть, что для активации Т-клетки недостаточно только одного сигнала, поступающего в результате специфического связывания

ТкР с комплексом «МНС + антигенный пептид». Необходим второй дополнительный сигнал, который обеспечивается так называемыми костимулирующими факторами. Одним из важнейших костимулирующих факторов является взаимодействие молекул В7.1 (CD80) и В7.2 (CD86), располагающихся на АПК, с молекулой CD28 на Т-клетке (рис. 2). Только при наличии двух сигналов происходит активация Т-клетки, приводящая к пролиферации данного клона (клональная селекция) и продукции этими клетками различных цитокинов. При отсутствии костимулирующего сигнала Т-клетка переходит в состояние анергии и не может отвечать на повторную стимуляцию антигеном, что приводит к развитию толерантности [8]. Таким образом, представленное выше краткое описание базисных механизмов развития адаптивного иммунного ответа на эндогенные и экзогенные антигены должно помочь нам в дальнейшем анализе механизмов аллораспознавания.

## 2. ПУТИ РАСПОЗНАВАНИЯ АЛЛОАНТИГЕНОВ

В настоящее время обсуждаются три основных пути распознавания аллоантигенов, принципиально различающихся природой антигенпрезентирующих клеток, кинетикой и продолжительностью своего влияния на формирование аллоиммунитета: прямой, непрямой и смешанный.

### 2.1. Прямой путь распознавания аллоантигенов

Прямое аллораспознавание – это процесс, при котором Т-клетки реципиента реагируют с интактными аллогенными МНС молекулами, представленными на донорских АПК(дАПК), и возможно, на других клетках тканей трансплантата [3, 9, 10]. При этом в процессе прямого распознавания принимают участие как цитотоксические Т-лимфоциты, так и Т-хелперы, обозначаемые как «прямые аллореактивные клетки», распознающие соответственно донорские МНС (дМНС) класс I и класс II. Такой механизм распознавания, как уже упоминалось, обеспечивается неожиданно высокой концентрацией прямых аллореактивных Т-клеток, в норме присутствующих в организме человека. Следует отметить, что прямые аллореактивные Т-клетки не являются какой-то отдельной субпопуляцией Т-лимфоцитов. Из общего пула Т-клеток их выделяет только способность перекрестно реагировать с аллогенными МНС [11]. Связывание ТкР с дМНС и последующая активация соответствующих Т-клеточных клонов происходит при взаимодействии Т-клеток с дАПК в лимфатических узлах, куда те мигрируют из тканей трансплантата («клетки-пассажиры») [7, 11, 12] (рис. 3, а), и по-видимому, не-

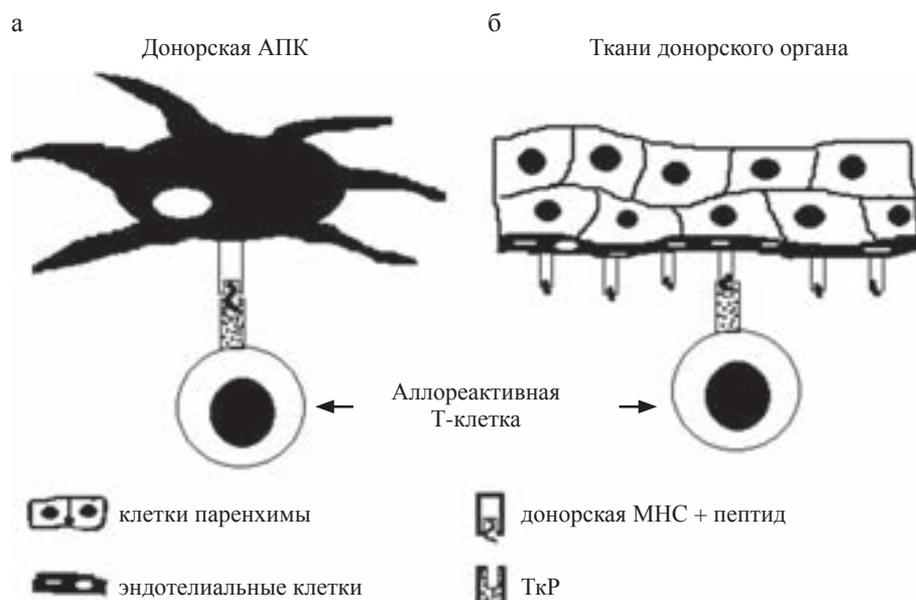


Рис. 3. Механизм презентации аллогенного антигена при прямом распознавании

Fig. 3. The mechanism of allogeneic antigen presentation in direct recognition

посредственно с клетками сосудистого эндотелия донорского органа (рис. 3, б). Важно отметить, что взаимодействие аллореактивных Т-клеток реципиента с донорским антигеном, презентированным в комплексе «дМНС + пептид», противоречит парадигме «двойного распознавания», подразумевающей распознавание чужеродных пептидов только в комплексе с собственной молекулой МНС (рестрикция по гаплотипу). Существует две модели, с помощью которых делаются попытки объяснить этот феномен. Согласно модели **высокой плотности детерминант**, прямые аллореактивные Т-клетки распознают аминокислотный полиморфизм донорских МНС молекул вне зависимости от структуры пептида, располагающегося в пептидсвязывающей полости. Таким образом, все донорские МНС-детерминанты являются лигандами для рецепторов прямых аллореактивных Т-клеток, тем самым создавая высокую плотность таких детерминант. Следовательно, степень аффинности ТкР прямых аллореактивных клеток к соответствующим донорским МНС может быть значительно ниже, чем при взаимодействии с собственным комплексом «МНС + пептид» [11]. Модель **множественных двойных комплексов** предполагает, что аллореактивные Т-клетки распознают специфические пептиды, располагающиеся в пептидсвязывающей полости донорской МНС. Эти пептиды являются продуктами тех же самых нормальных клеточных белков, свойственных как донору, так и реципиенту. Однако различия в конфигурации пептидсвязывающей полости МНС молекул донора и реципиента обуславливают презентацию данными молекулами различных по аминокислотному составу пептидов,

являющихся продуктами деградации гомологичных белков. Эти пептиды могут быть распознаны аллореактивными Т-клетками реципиента как чужеродные. Установлено, что продукты обмена практически всех внутриклеточных протеинов в виде пептидов презентуются на клеточной поверхности в составе комплекса «МНС + пептид». Следовательно, отличающаяся по МНС-фенотипу донорская ткань представляет гетерогенную популяцию двойных комплексов «МНС + пептид», которая может быть распознана множеством аллореактивных Т-клеточных клонов. При этом установлено, что регион ТкР, контактирующий с МНС-молекулой, сходен для многих МНС-специфичностей, что обеспечивает перекрестное реагирование Т-клеток реципиента с донорской МНС [11].

Несмотря на принципиальные различия, лежащие в основе модели высокой плотности детерминант и модели множественных двойных комплексов, есть нечто, что в значительной степени объединяет эти два подхода к пониманию механизма прямого аллораспознавания. Это способность Т-клеток реципиента перекрестно реагировать с донорскими МНС-детерминантами, имеющими отличную от реципиента специфичность. В настоящее время существуют следующие представления о природе этого феномена, в основе которых лежат процессы созревания и обучения Т-клеток в тимусе. Под влиянием хемотаксиса предшественники Т-клеток из периферического кровотока поступают в тимус, где в наружном слое корковой зоны при контакте с эпителиальными «клетками-нянями», продуцирующими различные цитокины, в том числе ИЛ-7, происходит их активная пролиферация и дифферен-

циация в тимоциты. Осуществляется первая фаза развития Т-клеток – это продукция функционального Т-клеточного рецептора. Далее созревающие тимоциты направляются вглубь корковой зоны, где в результате взаимодействия с кортикальными тимус-эпителиальными клетками (кТЭК) происходит так называемая позитивная селекция, в результате которой преимущественно выживают клетки, несущие ТкР, обладающие низкой и умеренной степенью аффинности к собственным МНС + пептид [13, 14]. В то же время Т-клетки, обладающие ТкР с достаточно высокой степенью аффинности, подвергаются апоптозу и фагоцитозу. Процесс позитивной селекции сопровождается миграцией Т-клеток из кортекса в направлении медулярной области тимуса и многочисленными взаимодействиями каждого тимоцита с МНС кТЭК в течение 12–24 ч [15]. Биологический смысл позитивной селекции вполне ясен: зрелые Т-клетки должны быть способны постоянно контактировать с аутологичными МНС-молекулами, а сила взаимодействия должна, с одной стороны, обеспечивать достаточную плотность контакта ТкР с МНС, а с другой – позволять этому контакту легко распадаться при отсутствии активации Т-клетки, что позволяет ей продолжить взаимодействие с другими МНС-детерминантами. Определяющую роль при взаимодействии ТкР с МНС играет участок ТкР, обладающий наибольшей вариабельностью, названный «регионом, определяющим комплементарность» (complementarity determining region) (CDR), представляющий собою несколько полипептидных петель, обладающих конформационной «тягучестью», способностью связывать несколько различающихся пептидов, представленных одной и той же молекулой МНС. В CDR выделяют три функциональных участка – это CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 и CDR2, являющиеся эволюционно более ранними, преимущественно отвечают за взаимодействие ТкР с молекулами МНС, а CDR3 – за распознавание презентированного в их пептидсвязывающей полости пептида [11, 16]. Таким образом, пул тимоцитов, готовящихся к позитивной селекции, должен обладать достаточно широким репертуаром ТкР, способным распознать собственную молекулу МНС и при этом иметь умеренную степень аффинности при взаимодействии с ней. Этому способствует гибкая конфигурация CDR области ТкР, позволяющая тимоциту более эффективно пройти процесс позитивной селекции, а по сути, получить сигнал на выживание. Вместе с тем очевидно, что такой механизм МНС-рестрикции при позитивной селекции позволяет ТкР отобранных тимоцитов распознавать не только собственные, но и аллогенные МНС, имеющие между собой относительное конформационное сходство (молекулярная мимикрия), что обеспечивает существование значительно-

го потенциала перекрестного аллораспознавания. При этом даже если небольшая часть ТкР репертуара способна перекрестно реагировать с любым аллогенным МНС+пептид на трансплантате, можно считать, что иммунная система данного реципиента обладает высокой степенью аллореактивности.

Т-клетки, успешно прошедшие сито позитивной селекции, мигрируют в медулярную область тимуса, где они подвергаются процессу негативной селекции. Медулярные тимус-эпителиальные клетки активно экспрессируют в комплексе с МНС-молекулами всевозможные тканевые аутоантигены, являющиеся, в том числе, продуктами так называемого аутоиммунного регуляторного гена. В результате взаимодействия ТкР с широким спектром антигенов собственных тканей элиминируются Т-клетки, обладающие ТкР с высокой аффинностью к аутоантигенам. Цель негативной селекции – выбраковка из популяции зрелых Т-клеток аутореактивных клонов, представляющих опасность развития аутоиммунитета. В настоящее время существует мнение о том, что механическое разделение процесса созревания и дифференцировки Т-клеток в тимусе на позитивную и негативную селекцию не совсем точно отражает эти процессы. Установлено, что процесс позитивной селекции продолжается и в медулярной области тимуса, а негативная селекция начинается уже в кортексе при выбраковке клеток, активно распознающих комплекс «МНС + пептид». При этом относительная полиспецифичность ТкР, прошедших стадию позитивной селекции, может способствовать более эффективной выработке аутоотолерантности, поскольку один аутореактивный ТкР может быть элиминирован при негативной селекции множеством аутоантигенов, а не единичным строго специфичным комплексом «МНС + пептид» [14, 16]. Таким образом, созревание Т-клеток в тимусе представляет собой универсальный механизм, обеспечивающий организм иммунокомпетентными клетками, способными распознать широчайший спектр антигенных пептидов и одновременно имеющими толерантность в отношении аутоантигенов. Вместе с тем способ селекции зрелых Т-клеток, обладающих функциональными ТкР, обуславливает способность ТкР перекрестно реагировать с МНС молекулами различной специфичности на уровне как частных, так и публичных эпитопов, что является одной из ключевых причин их высокой аллореактивности.

Еще одним важным фактором, определяющим появление значительного числа аллореактивных Т-клеток, является вирусная инфекция и вакцинация. Так, установлено, что вирус Эпштейна–Барр (EBV) EBNA3A-специфический ТкР, являющийся специфичным для EBV FLRGRAYGL-пептида, презентированного HLA-B\*08:01, одновременно

связывает EYQLQAFY-пептид, представленный HLA-B\*44:02. У HLA-B8<sup>+</sup>, B44<sup>+</sup> гетерозиготных индивидов этот ТкР подвергается «негативной селекции» в тимусе, чтобы избежать развития аутоиммунитета, но у HLA-B8<sup>+</sup>, B44<sup>-</sup> индивидов эти Т-клетки проходят «позитивную селекцию» и поступают в циркуляцию как наивные Т-клетки, которые способны развить иммунный ответ против EBV в случае EBV-инфицирования и потенциально против аллогенных молекул HLA-B\*44:02 при трансплантации (рис. 4). Аналогичная кросс-реактивность была отмечена для грипп-IMP-специфичного Т-клеточного клона, который одновременно реагировал с аллогенным HLA-B\*64:01 [2]. В настоящее время существует описание человеческих вирус-специфичных Т-клеток памяти, способных давать специфическую алло-HLA-кроссреактивность. Наиболее вероятно, что именно Т-клетки памяти, а не наивные Т-клетки, ответственны за отторжение трансплантата, так как они имеют более низкие требования к активации, менее нуждаются в коstimуляции, и экспрессируют молекулы с цитотоксическими функциями. Кроме того, Т-клетки памяти более вероятно находятся в участках активного воспаления, в то время как наивные Т-клетки дислоцируются преимущественно внутри периферических лимфоидных органов. Кандидаты на трансплантацию имеют повышенный риск развития инфекционных осложнений, и поэтому подлежат проведению полного списка вакцинаций перед трансплантацией. Однако имеются все основания предполагать, что вакцинации могут значительно увеличивать аллореактивный Т-клеточный репертуар.

Таким образом, высокая аллогенная кросс-реактивность Т-клеток, как наивных, так и клеток памяти, является естественным атрибутом популяций этих клеток, связанным с процессом селекции в тимусе [13]. Создается впечатление, что эволюционный MHC-полиморфизм, обеспечивающий презентацию широчайшего спектра антигенных пептидов и определяющий эффективное развитие адаптив-

ного иммунного ответа, не подразумевает строгой рестрикции ТкР по собственному MHC-гаплотипу. Примечательно, что ТкР, имеющие высокое сродство к собственным MHC, элиминируются уже на стадии позитивной селекции. Зрелые наивные Т-клетки, прошедшие тимическую селекцию, обладают ТкР, имеющими умеренную, но в то же время достаточную аффинность к комплексу «собственный MHC + пептид» и высокую аффинность к чужеродному пептиду, ассоциированному с собственной MHC-молекулой [13, 14]. Представляется, что процессы, происходящие в тимусе, имеют три главные цели: формирование функциональных ТкР разнообразного репертуара, дифференцировка Т-клеток по фенотипу CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, а также устранение клеток, распознающих аутоантигены. Вероятно, все клетки, успешно прошедшие эти испытания (около 5%), способны связываться как с собственными, так и со многими аллогенными MHC в силу своей изначальной полиспецифичности. При этом распознавание большого количества аллоантигенов, поступающих в организм с донорскими тканями при трансплантации, можно определить как побочную реакцию на событие, которого никак не должно было случиться. По-видимому, это обусловлено своеобразным «побочным эффектом» функционирования иммунной системы организма, когда механизм распознавания и уничтожения инфекционных патогенов в силу своей гибкости, широчайшей полиспецифичности и мощного эволюционного потенциала «невольно приспособливается» к распознаванию аллоантигенов. Можно возразить, что аналогичная ситуация наблюдается при беременности, когда плод представляет собой семиалогенный трансплантат. Действительно, в организм плода, так же, как и в организм матери (двунаправленное взаимодействие), поступает ограниченное количество клеток (в основном стволовые гемопоэтические клетки и лейкоциты), несущих на своей поверхности половину чужеродных (NIMA или IPA) MHC. Но в данном случае взаимодействие происходит на уровне мик-

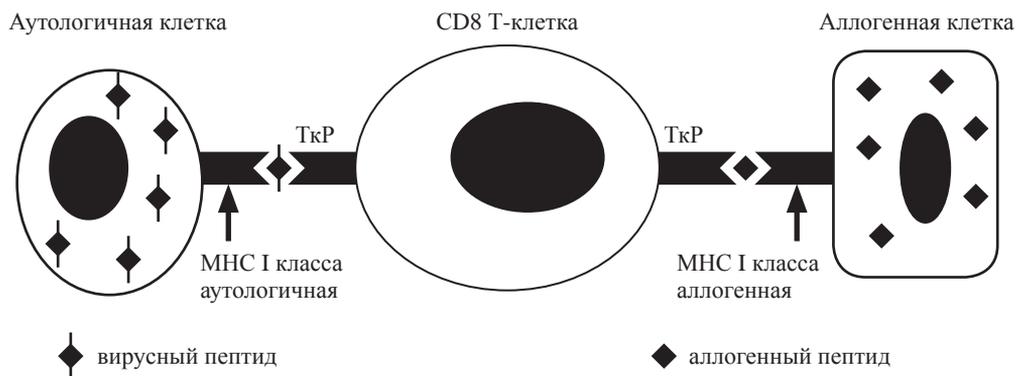


Рис. 4. Механизм аллогенной кросс-реактивности вирус-специфических Т-клеточных клонов

Fig. 4. The mechanism of allogeneic cross-reactivity virus specific T-cell clones

рохимеризма, когда немногочисленные гаплоидентичные аллогенные клетки оседают в различных органах и тканях (печень, легкие, сердце, костный мозг), индуцируют толерантность к аллоантигенам, и по-видимому, стимулируют нормальное развитие иммунной системы плода путем своеобразного иммунологического тренинга [4]. При аллотрансплантации в организм реципиента поступает большое количество различных клеток, несущих, как правило, значительно отличающийся МНС-фенотип, что приводит к активации большого количества алло-реактивных наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, приводящих к поражению тканей трансплантата. Логично будет предположить, что в данной ситуации эффекторные механизмы, направленные на отторжение донорского органа, будут превалировать над регуляторными процессами развития толерантности, подразумевая, что наверняка оба процесса одновременно имеют место.

Таким образом, прямое распознавание интактных комплексов «дМНС + пептид», экспрессированных на тканях трансплантата и донорских АПК («клетках-пассажирах»), прямыми алло-реактивными  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клетками, как наивными, так и клетками памяти, является причиной раннего (острого) клеточного отторжения трансплантата.

Известно, что для активации наивных  $CD4^+$  и  $CD8^+$ -клеток недостаточно только распознать чужеродный пептид в комплексе с собственным или донорским МНС (специфический сигнал 1). Необходимо получить дополнительный сигнал при взаимодействии так называемых костимулирующих молекул (неспецифический сигнал 2), а также молекул межклеточной адгезии, обеспечивающих эффективное взаимодействие этих структур [8, 13, 17] (рис. 2). Следует отметить, что данные костимулирующие детерминанты образуют совместно с МНС своеобразный кластер, а при взаимодействии с ТкР – иммунологический синапс [18]. Только те АПК, которые прошли стадию созревания, индуцированную поглощением, процессированием и презентацией антигена в комплексе «МНС + пептид», либо подвергшиеся стимулирующему воздействию определенных цитокинов и других биологически активных веществ, способны формировать функционально полноценный иммунологический синапс при взаимодействии с ТкР [13]. Отсутствие костимулирующего сигнала во время презентации антигена приводит к развитию специфической Т-клеточной анергии, и как следствие, к иммунологической толерантности. Каким же образом костимулирующий сигнал становится возможным при взаимодействии алло-реактивных Т-клеток с донорской АПК или клетками тканей трансплантата при прямом алло-распознавании? Каждый органнй трансплантат, прежде чем быть подключенным к кровообраще-

нию реципиента, подвергается повреждающему воздействию так называемой реперфузионной ишемии, в результате которой активируются клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета [11]. Центральным фактором в этом процессе является токсическое воздействие активных форм кислорода, которые индуцируют апоптоз и некроз клеток тканей трансплантата [13, 19]. Поврежденные клетки и клетки в состоянии стресса активно продуцируют так называемые белки-шапероны, являющиеся лигандами для Толл-подобных рецепторов (TLRs), присутствующих на АПК, в частности на дендритных клетках и на клетках сосудистого эндотелия. При связывании этих белков с TLRs происходит активация незрелых донорских ДК и эндотелиальных клеток (ЭК) сосудов трансплантата. Созревающие ДК мигрируют из тканей трансплантата в периферические лимфоузлы, где инициируют развитие аллоиммунитета, а активированные ЭК приобретают способность эффективно презентировать антигенные пептиды для распознавания прямыми алло-реактивными  $CD8^+$  и  $CD4^+$  Т-клетками [20]. Способность ЭК под воздействием различных медиаторов увеличивать экспрессию МНС I и II класса одновременно с экспрессией костимулирующих молекул и молекул клеточной адгезии, по сути, делает их профессиональными АПК. Таким образом, взаимодействие алло-реактивных Т-клеток с комплексом «дМНС + пептид», представленным на активированной ЭК, обеспечивается необходимыми первым и вторым сигналами, что приводит к активации Т-клеток, индукции аллоиммунитета и развитию острого клеточного отторжения трансплантата [21]. Считается, что прямое алло-распознавание с участием донорских АПК обуславливает отторжение трансплантата только на ранних сроках после пересадки. Это связано с тем, что донорские АПК со временем элиминируются из организма реципиента и тем самым устраняется источник презентации «дМНС + пептид» для прямых алло-реактивных Т-клеток [3]. Однако существует мнение, что способность ЭК при определенных условиях выступать в качестве полноценных АПК может обуславливать реактивацию Т-клеток памяти в любые сроки после трансплантации и быть причиной поздних эпизодов острого отторжения [11].

Важной составляющей процесса прямого алло-распознавания является взаимодействие активированных  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток. Известно, что для выполнения своих цитотоксических функций активированным  $CD8^+$  Т-клеткам в большинстве случаев необходима «помощь» со стороны  $CD4^+$  Т-клеток. Эта «помощь» заключается в продуцировании Т-хелперами определенных цитокинов, которые дают сигнал цитотоксическим Т-клеткам для осуществления ими цитолитического воздействия

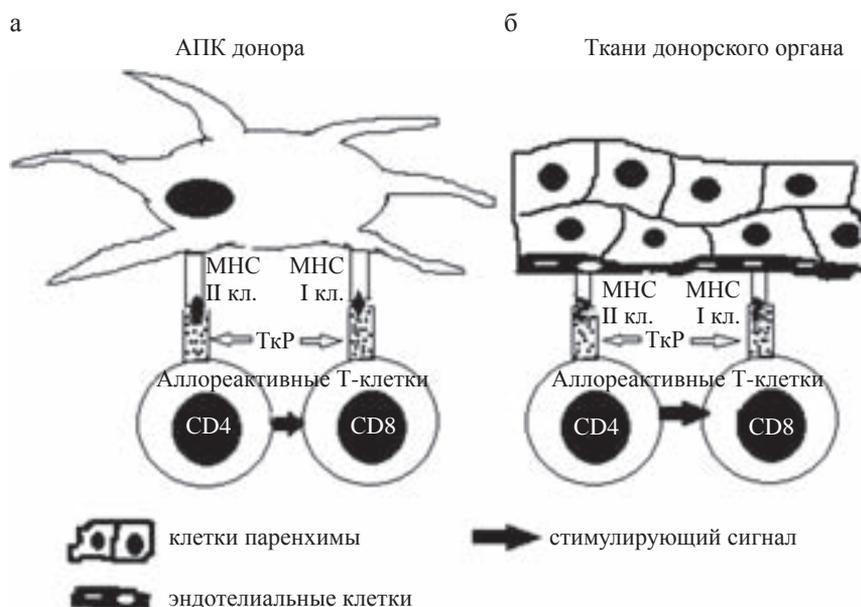


Рис. 5.  $CD4^+$  –  $CD8^+$  взаимодействие при прямом аллораспознавании

Fig. 5.  $CD4^+$  –  $CD8^+$  interaction in direct allorecognition

на клетки-мишени [3, 22, 23]. Поскольку действие цитокинов сильно ограничивается пространством и временем, то  $CD8^+$  –  $CD4^+$  кооперация возможна либо в процессе контакта с одной и той же донорской АПК, экспрессирующей необходимые для взаимодействия с данными Т-клетками молекулы МНС I и II класса («трехклеточная» модель взаимодействия), либо при встрече этих клеток в тканях донорского органа [1] (рис. 5). При прямом аллораспознавании Th1-клетки (субпопуляция Т-хелперов, ответственная за клеточный вариант иммунного ответа) продуцируют ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$  и лимфотоксин, стимулируя примированные цитотоксические Т-лимфоциты к лизису донорских клеток, тем самым обуславливая повреждение тканей трансплантата.

Анализируя современные представления о механизмах прямого распознавания аллоантигенов, можно предположить, что в основе данного вида иммунного ответа на донорскую ткань лежит реакция организма на эндогенную (вирусную) инфекцию. Клетки трансплантата, экспрессирующие чужеродные комплексы «дМНС I класса + пептид», воспринимаются многочисленными аллореактивными  $CD8^+$  Т-клетками реципиента как собственные, пораженные вирусом клетки, презентующие вирусный пептид. В распознавании аллоантигенов участвуют как наивные Т-клетки, так и Т-клетки памяти, образовавшиеся в результате перенесенных вирусных инфекций. Присутствие в трансплантате зрелых донорских АПК, активная экспрессия клетками сосудистого эндотелия трансплантата МНС II класса, костимулирующих детерминант и молекул клеточной адгезии способствует активному привлечению к процессу распознавания прямых

аллореактивных  $CD4^+$  Т-клеток. В свою очередь, примированные Т-хелперы, продуцируя соответствующие цитокины, способствуют активации  $CD8^+$  Т-клеток и осуществлению ими своей цитотоксической функции. При этом элиминация со временем донорских АПК полностью не предотвращает возможности активизации процессов клеточного отторжения на основе прямого распознавания, так как функцию АПК могут брать на себя донорские эндотелиальные клетки. Неудивительно, что иммунный ответ на аллогенный трансплантат в форме раннего острого клеточного отторжения, как правило, имеет активный характер и несет серьезную угрозу повреждения тканей трансплантата.

## 2.2. Непрямой путь распознавания аллоантигенов

При непрямом распознавании аллоантигенов АПК реципиента перерабатывают (процессируют) донорские МНС-молекулы и презентуют их в виде пептидов в комплексе с собственными МНС для распознавания аллореактивными Т-клетками [1, 3, 10, 13, 24, 25]. Существование такого пути аллораспознавания было предложено в связи с результатами исследований, показавших, что отторжение трансплантата происходит и в отсутствие донорских АПК («клеток-пассажира») [24]. При этом источником аллоантигенных пептидов, презентуемых АПК, являются продукты процессирования именно донорских МНС-молекул [3, 12, 26]. Предполагается, что такая презентация аллоантигена может осуществляться несколькими путями. Первый путь: донорские клетки мигрируют из трансплан-

тата в периферические лимфатические узлы, где они захватываются (интернализуются) АПК реципиента и процессируются, в результате чего донорские пептиды презентуются в комплексе с МНС реципиента для распознавания аллореактивными Т-клетками [3, 13] (рис. 6). Второй путь: слущенные с клеток трансплантата дМНС-молекулы с кровотоком попадают в периферические лимфоузлы, где они интернализируются и процессируются АПК реципиента для презентации аллогенного пептида Т-клеткам [3, 27] (рис. 7). Третий путь: АПК реципиента проникают в ткани трансплантата, фагоцитируют донорские антигены, презентуют их в виде пептидов в комплексе с собственными МНС и мигрируют в периферические лимфоузлы для примиривания аллореактивных Т-клеток, несущих специфичные для данного пептида ТкР [3, 28] (рис. 8).

В непрямом распознавании, так же, как и в прямом, задействованы как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, однако в данном случае они идентифицируются как «непрямые» аллореактивные Т-клетки. Количество таких клеток в организме по сравнению с «прямыми» аллореактивными Т-клетками гораздо меньше

и составляет приблизительно 1–10% от всего аллоиммунного репертуара [1, 11]. Их принципиальное отличие от «прямых» аллореактивных Т-клеток состоит в том, что они способны распознавать аллогенный пептид только в комплексе с собственной МНС-молекулой. Относительно небольшое количество «непрямых» аллореактивных Т-клеток обуславливает отсроченный и менее выраженный иммунный ответ по сравнению с иммунным ответом, развивающимся вследствие прямого распознавания. Однако в связи с тем что ткань донорского органа является постоянным источником аллоантигенов, которые процессируются и презентуются АПК реципиента, именно механизм непрямого распознавания обеспечивает длительный, хронический процесс отторжения трансплантата [3, 29]. Следует отметить, что необходимое для проявления своих эффекторных функций взаимодействие CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток при непрямом распознавании может происходить при их контакте с одной и той же АПК, которая обладает уникальной способностью презентировать антигенный пептид в комплексе с МНС как I, так и II класса [12, 30]. Такое взаимодействие оп-

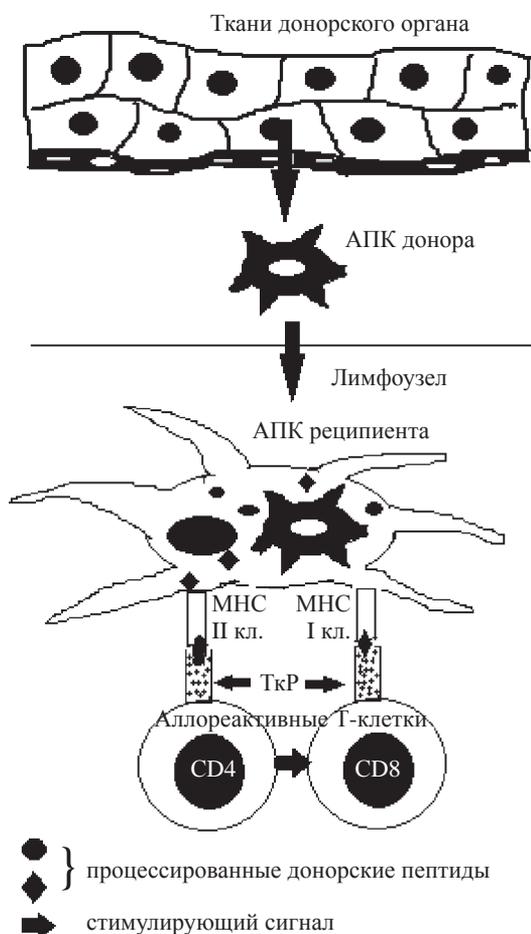


Рис. 6. Механизм презентации аллогенного антигена при непрямом распознавании (первый путь)

Fig. 6. The mechanism of allogeneic antigen presentation in indirect recognition (the first way)

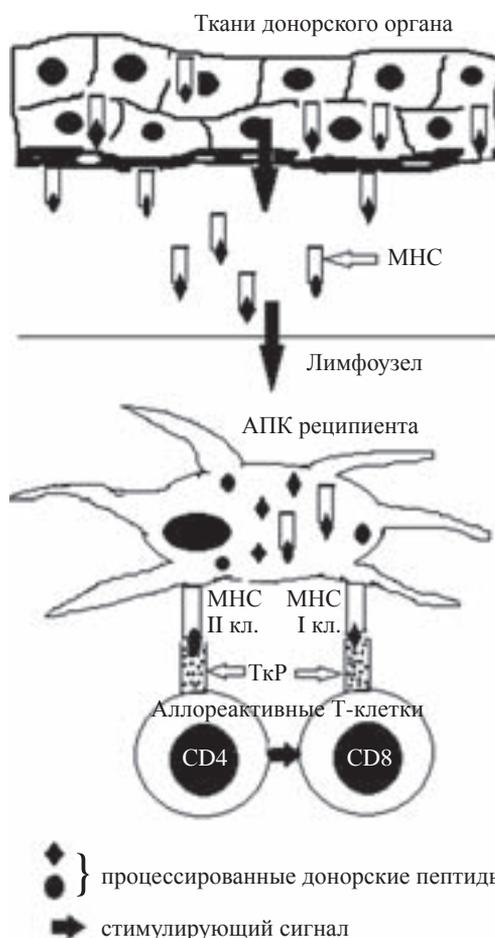


Рис. 7. Механизм презентации аллогенного антигена при непрямом распознавании (второй путь)

Fig. 7. The mechanism of allogeneic antigen presentation in indirect recognition (the second way)

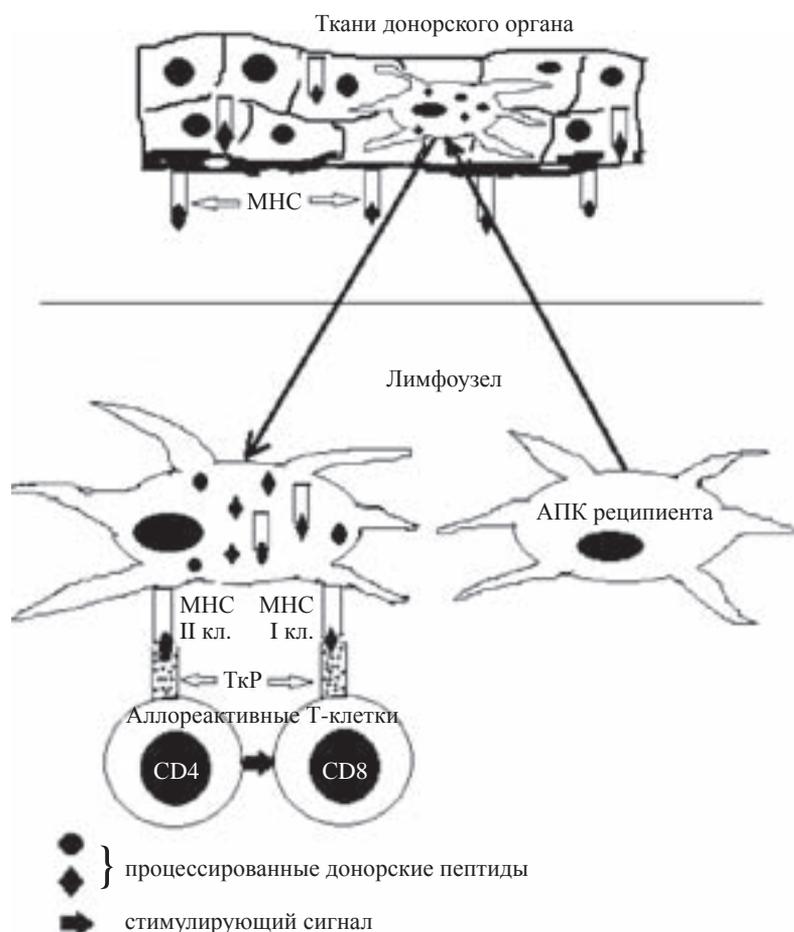


Рис. 8. Механизм презентации аллогенного антигена при непрямом распознавании (третий путь)

Fig. 8. The mechanism of allogeneic antigen presentation in indirect recognition (the third way)

ределяется как перекрестное примирование [3, 24] и напоминает трехклеточную модель прямого распознавания [1]. Однако в первом случае аллогенный донорский пептид находится в антигенсвязывающей полости собственной молекулы МНС, а во втором – в комплексе с донорской МНС-молекулой. В результате активации Т-хелперов при непрямом распознавании они преимущественно дифференцируются в провоспалительные тип-1 цитокин-секретирующие клетки, передающие вспомогательные сигналы для активации цитотоксических  $CD8^+$ -клеток, а также стимуляции В-лимфоцитов к их трансформации в плазматические клетки и выработке аллоантител [1, 3, 22, 31]. Вместе с тем не совсем ясно, каким образом примированные «непрямые»  $CD8^+$ -клетки могут связываться с клетками трансплантата и вызывать их лизис, если их ТкР распознают донорский пептид только в контексте собственной, но не донорской молекулы МНС I класса. Предполагается, что цитотоксическое воздействие  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов на клетки донорских тканей при непрямом распознавании происходит во время взаимодействия этих клеток с собственными АПК, активно «заселяющими» трансплантат, в результате чего происхо-

дит высвобождение в окружающую среду различных цитокинов, повреждающих клетки донорского органа («эффект свидетеля») [13, 32]. Установлено, что в отличие от прямого распознавания, характеризующегося своей поликлональностью и полиспецифичностью, главным результатом непрямого распознавания аллоантигенов является активизация ограниченного количества аллореактивных Т-клеточных клонов, способных распознавать достаточно тонкие различия в аминокислотных последовательностях ограниченного круга презентируемых донорских пептидов [24, 33]. В то время как прямой путь распознавания определяет развитие острого отторжения трансплантата, непрямо распознавание играет определяющую роль в развитии хронического повреждения тканей донорского органа [11].

Таким образом, можно заметить сходство механизма непрямого аллораспознавания с реакцией иммунной системы организма на экзогенную инфекцию. В обоих случаях происходит выявление наиболее тонких отличий в строении процессированного АПК антигенного пептида с дальнейшим подключением гуморального звена иммунного ответа. В связи с этим основную роль в реализации этих

механизмов играют активированные CD4<sup>+</sup> Т-клетки, обеспечивающие взаимодействие с В-лимфоцитами, активированными соответствующими антигенами, для их дифференцировки в плазматические клетки и выработки антигенспецифичных антител. Роль клеточного звена в случае непрямого аллораспознавания, по-видимому, носит преимущественно неспецифический характер («эффект свидетеля»), что определенно отличает его от классического ответа на экзогенную инфекцию. Постоянный контакт АПК реципиента с аллоантигенами тканей трансплантата и последующая презентация процессированных антигенных пептидов аллореактивным Т-клеткам обуславливает определяющую роль непрямого пути распознавания в развитии хронического отторжения аллогенного трансплантата.

### 2.3. Смешанный путь распознавания аллоантигенов

Механизм смешанного распознавания заключается в одновременном презентировании АПК реципиента как процессированного аллоантигена в комплексе с собственной МНС II класса для распознавания непрямыми аллореактивными CD4<sup>+</sup> клетками, так и интактной донорской молекулы МНС I класса для распознавания прямыми аллореактивными CD8<sup>+</sup>-клетками. Гипотеза о таком, на первый взгляд, невероятном способе передачи иммунологической информации возникла в результате обнаружения способности многих типов клеток обмениваться поверхностными молекулами [34, 35]. Одним из первых явилось наблюдение межклеточного трансфера молекул МНС от В-клеток Т-клеткам [36]. Имеются данные о передаче молекул МНС II класса от эпителиальных клеток Т-клеткам [37]. Также было установлено, что дендритные клетки могут захватывать молекулы МНС соседних ДК и эндотелиальных клеток и примировать ими Т-хелперы и цитотоксические Т-клетки [1, 10, 11, 35, 38, 39]. Одним из способов обмена интактными МНС-молекулами при прямом контакте между клетками является трогоцитоз [1, 34, 40] (рис. 9). Термин «трогоцитоз» происходит от греческого «грызть» и очень точно отражает механизм захвата поверхностного протеина одной клеткой у другой. При этом процесс трогоцитоза протекает очень быстро, в течение нескольких минут после контакта клеток, и при определенных условиях может носить двусторонний характер. Обмен поверхностными протеинами с помощью нанотрубок, представляющих собой уникальную мембранную структуру, также свойственен многим типам клеток, включая Т- и В-лимфоциты и макрофаги [34] (рис. 10). Существует также способ обмена молекулами клеточной поверхности без непосредственного контакта, кото-

рый свойственен многим иммунным клеткам, включая ДК, Т и В лимфоциты, тучные клетки. Данный способ осуществляется через высвобождение и захват микровезикул (экзосомы) [1, 34, 41] (рис. 11).

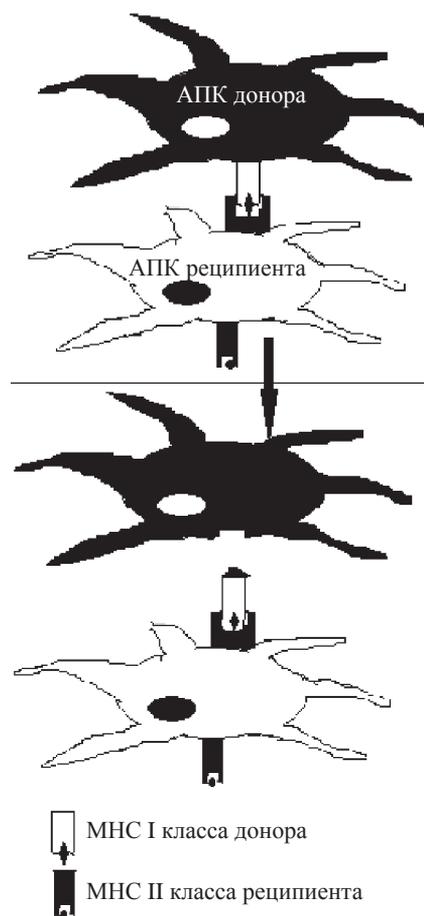


Рис. 9. Межклеточный обмен протеинами с помощью трогоцитоза

Fig. 9. Intercellular exchange of proteins by trophocytosis



Рис. 10. Межклеточный обмен протеинами с помощью нанотрубок

Fig. 10. Intercellular exchange of proteins by nanotubes

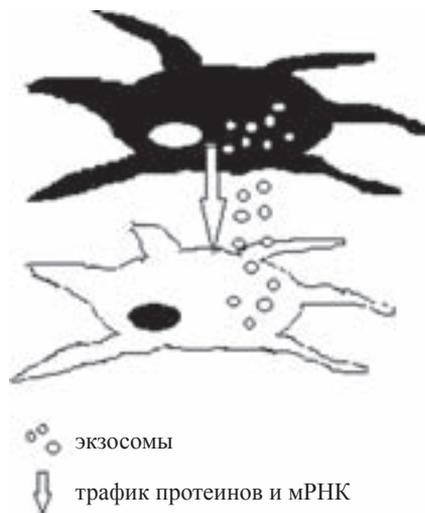


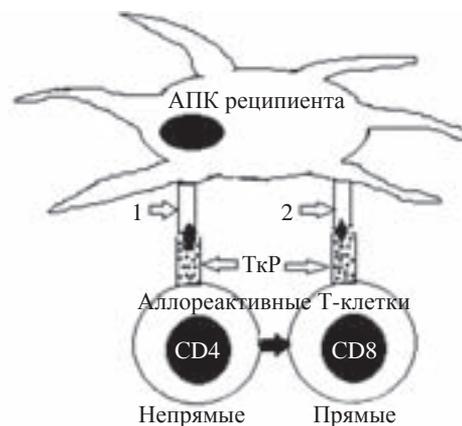
Рис. 11. Межклеточный обмен протеинами с помощью экзосом

Fig. 11. Intercellular exchange of proteins by exosomes

Экзосомы представляют собой наноразмерные (40–200 нм), связанные с мембраной пузырьки, содержащие в себе протеины, липиды и микро-РНК [34]. Экзосомы обладают специфическими поверхностными маркерами CD9 и CD63 и несут на своей поверхности МНС-молекулы [4, 42, 43]. Следует отметить, что захват ДК секретированных экзосом является рецептор-лиганд-специфическим процессом и требует участия молекул клеточной адгезии [34, 41, 44]. Механизм, с помощью которого ДК сохраняет непроцессированный антигенный материал, полученный с поглощенной экзосомой, остается неясным. Предполагается, что ДК содержат лизосомы с низкой протеолитической активностью, где антиген может не подвергаться деградации и затем в неизменном виде переноситься на мембрану [10, 45]. Важно подчеркнуть, что захват ДК микро-РНК, содержащейся в экзосомах, приводит к перепрограммированию данной клетки и продуцированию соответствующих новой программе протеинов [4, 46]. Считается, что такой механизм обмена информацией между иммунокомпетентными клетками позволяет значительным образом увеличить (амплифицировать) и ускорить презентацию вирусного антигена Т-клеткам в лимфоузлах [4, 10]. Кроме того, установлено, что именно обмен поверхностными протеинами, включая молекулы МНС, между клетками матери и плода является основным фактором, определяющим развитие толерантности материнского организма к ИРА плода [4].

Таким образом, приобретение и представление на мембране АПК реципиента интактной донорской МНС-молекулы одним из вышеперечисленных способов является вполне вероятным событием. В результате АПК реципиента становится способной одновременно презентировать процессированный

донорский МНС-пептид в комплексе с собственной МНС II класса для непрямого распознавания аллореактивными CD4<sup>+</sup>-клетками и интактную донорскую молекулу МНС I класса для прямого распознавания CD8<sup>+</sup> аллореактивными Т-клетками (рис. 12). При этом контакт данных клеток с одной и той же АПК обеспечивает при данном виде аллораспознавания передачу стимулирующего сигнала от Т-хелпера цитотоксической Т-клетке, что соответствует трехклеточной модели взаимодействия. Следует подчеркнуть, что в отличие от непрямого аллораспознавания при смешанном пути активированные аллореактивные CD8<sup>+</sup>-клетки способны специфично связываться с антигенными детерминантами клеток-мишеней, причиняя, по-видимому, более серьезные повреждения тканям донорского органа. Несмотря на достаточное количество исследований, подтверждающих существование смешанного пути распознавания аллоантигенов, нет прямых доказательств его роли в развитии процессов отторжения трансплантата. Однако клинические проявления острого клеточного отторжения на поздних сроках после трансплантации, когда донорские АПК («клетки-пассажиры») должны отсутствовать, вполне вероятно, связаны с эффектом смешанного распознавания донорских антигенов.



1 – МНС II класса реципиента + донорский пептид

2 – МНС I класса донора + донорский пептид

➔ стимулирующий сигнал

Рис. 12. Механизм презентации аллогенного антигена при смешанном распознавании

Fig. 12. The mechanism of allogeneic antigen presentation in semidirect recognition

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные в нашем обзоре пути распознавания донорских антигенов при аллогенной трансплантации, анализ и осмысление механизмов, обеспечивающих их реализацию, позволяют сделать следующие выводы. В основе аллораспознавания лежат

механизмы развития иммунного ответа на экзогенную и эндогенную инфекцию. Причем при сходстве в базовых механизмах имеется ряд различий, характерных для каждого из видов аллораспознавания. Главным, что фундаментально отличает прямое аллораспознавание от распознавания инфекционных антигенов, является отсутствие строгой рестрикции по собственному МНС-гаплотипу, что в определенной степени противоречит догмату «двойного распознавания». Однако этому есть логичное объяснение, основывающееся на особенностях механизмов позитивной и негативной селекции Т-клеток в тимусе, в результате которой зрелые наивные Т-клетки обладают ТкР-репертуаром, способным распознавать множество аллоантигенов в результате перекрестного реагирования с аллогенными МНС-молекулами. Иммунный ответ на аллотрансплантат по своей интенсивности, скорости развития и продолжительности значительно превышает ответ на любую инфекцию. Это связано, во-первых, с наличием в циркуляции в норме большого количества аллореактивных наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, а во-вторых, с одновременным включением всех трех упомянутых механизмов аллораспознавания, которые в дальнейшем принимают перманентный характер, обуславливая проявления как острого, так и хронического отторжения на протяжении всей жизни трансплантата.

В нашем обзоре мы сознательно подробно не останавливались на описании механизмов эффекторного воздействия на ткань трансплантата в результате развития аллоиммунитета, в том числе на особенностях гуморального ответа. Также не акцентировалось внимания на механизмах развития толерантности к аллоантигенам в процессе распознавания. Эти проблемы настолько важны и обширны, что их анализу следует посвятить отдельные публикации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Afzali B, Lombardi G and Lechler R. Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008; 13 (4): 1–12.
2. D'Orsogna LJ, Roelen DL, Doxiadis IIN and Claas FHG. TCR cross-reactivity and allorecognition: new insights into the immunogenetics of allorecognition. *Immunogenetics*. 2012; 64: 77–85.
3. Heeger PS. T-Cell Allorecognition and Transplant Rejection: A Summary and Update. *American Journal of Transplantation*. 2003; 3: 525–533.
4. Bracamonte-Baran W, Burlingham W. Non-inherited Maternal Antigens, Pregnancy and Allotolerance. *Biomed J*. 2015; 38 (1): 39–51.
5. Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T-lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature*. 1974; 251: 547–548.
6. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens*. 2010; 75: 291–455.
7. Шевченко ОП, Орлова ОВ, Халилулин ТА. Иммуносупрессия, иммунная толерантность и костимуляция Т-лимфоцитов. *Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов* / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2008: 472. Shevchenko OP, Orlova OV, Halilulin TA. Immunosuppressija, immunnaja tolerantnost' i kostimuljacija T-limfocitov. *Immunosupressija pri transplantacii solidnyh organov* / Pod red. S.V. Got'e. M.–Tver': Triada, 2008: 472.
8. Рабсон А, Роитт А, Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006. Rabson A, Roitt A, Delvz P. *Osnovi medizinskoj immunologii*. M.: Mir, 2006.
9. Rolls HK, Kishimoto K, Dong VM et al. T-cell response to cardiac myosin persists in the absence of an alloimmune response in recipients with chronic cardiac allograft rejection. *Transplantation*. 2002; 74 (7): 1053–1057.
10. Sivaganesh S, Harper SJ, Conlon TM et al. Co-presentation of intact and processed MHC alloantigen by recipient dendritic cells enables delivery of linked help to alloreactive CD8 T-cells by indirect-pathway CD4 T-cells. *J. Immunol*. 2013; 190 (11): 5829–5838.
11. Benichou G, Yamada Y, Yun S et al. Immune recognition and rejection of allogeneic skin grafts. *Immunotherapy*. 2011; 3 (6): 757–770.
12. Gould DS, Auchincloss HJr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. *Immunol. Today*. 1999; 20 (2): 77–82.
13. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr. Nephrol*. 2010; 25: 61–74.
14. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T-cells. *Annu. Rev. Immunol*. 2003; 21: 139–176.
15. Ross JO, Melichar HJ, Au-Yeung BB et al. Distinct phases in the positive selection of CD8 T cells distinguished by intrathymic migration and T-cell receptor signaling patterns. *PNAS*. 2014; 2550–2558.
16. Reiser JB, Darnault C, Gregoire C et al. CDR3 loop flexibility contributes to the degeneracy of TCR recognition. *Nat. Immunol*. 2003; 4 (3): 241.
17. Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu. Rev. Immunol*. 2001; 19: 225–252.
18. Lee KH, Holdorf AD, Dustin ML et al. T-cell receptor signaling precedes immunological synapse formation. *Science*. 2002; 295: 1539–1542.
19. Lopez-Neblina F, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J. Invest. Surg*. 2005; 18: 335–350.
20. Warger T, Hilf N, Rechtsteiner G et al. Interaction of TLR2 and TLR4 ligands with the N-terminal domain of Gp96 amplifies innate and adaptive immune responses. *J. Biol. Chem*. 2006; 281: 22 545–22 553.
21. Piotti G, Palmisano A, Maggiore U et al. Vascular endothelium as a target of immune response in renal transplant rejection. *Frontiers in immunology*. 2014; 505 (5): 1–9.
22. Lee RS, Grusby MJ, Glimcher LH et al. Indirect recognition by helper cells can induce donor-specific cyto-

- xic T-lymphocytes *in vivo*. *J. Exp. Med.* 1994; 179 (3): 865–872.
23. Schoenberger SP, Toes RE, van der Voort EI et al. T-cell help for cytotoxic T-lymphocytes is mediated by CD40–CD40L interactions. *Nature*. 1998; 393 (6684): 480–483.
  24. Bharat A and Mohanakumar T. Allopeptides and the Alloimmune Response. *Cell Immunol.* 2007; 248 (1): 31–43.
  25. Jiang S, Herrera O, Lechler RI. New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance. *Curr. Opin. Immunol.* 2004; 16: 550–557.
  26. Benichou G, Fedoseyeva E, Lehmann PV et al. Limited T-cell response to donor MHC peptides during allograft rejection. Implications for selective immune therapy in transplantation. *J. Immunol.* 1994; 153 (3): 938–945.
  27. Demaria S, Bushkin Y. Soluble HLA proteins with bound peptides are released from the cell surface by the membrane metalloproteinase. *Hum. Immunol.* 2000; 61 (12): 1332–1338.
  28. Denton MD, Geehan CS, Alexander SI et al. Endothelial cells modify the costimulatory capacity of transmigrating leukocytes and promote CD28-mediated CD4 (+) T-cell alloactivation. *J. Exp. Med.* 1999; 190 (4): 555–566.
  29. Rogers NJ and Lechler RI. Allorecognition. *American Journal of Transplantation.* 2001; 1: 97–102.
  30. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature*. 1998; 392: 86–89.
  31. Taylor AL, Negus SL, Negus M et al. Pathways of helper CD4 T-cell allorecognition in generating alloantibody and CD8 T-cell alloimmunity. *Transplantation.* 2007; 83: 931–937.
  32. Arakelov A, Lakkis FG. The alloimmune response and effector mechanisms of allograft rejection. *Semin Nephrol.* 2000; 20: 95–102.
  33. Benichou G, Tam RC, Soares LR et al. Indirect T-cell allorecognition: perspectives for peptide-based therapy in transplantation. *Immunol. Today.* 1997; 18 (2): 67–71.
  34. Rechavi O, Goldstein I, Kloog Y. Intercellular exchange of proteins: The immune cell habit of sharing. *FEBS Letters.* 2009; 583: 1792–1799.
  35. Smyth LA, Afzali B, Tsang J et al. Intercellular Transfer of MHC and Immunological Molecules: Molecular Mechanisms and Biological Significance. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (6): 1–14.
  36. Hudson L, Sprent J, Miller JF et al. B cell-derived immunoglobulin on activated mouse T-lymphocyte. *Nature*. 1974; 251: 60–62.
  37. Merckenschlager M. Tracing interactions of thymocytes with individual stromal cell partners. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 892–896.
  38. Herrera OB, Golshayan D, Tibbott R et al. A novel pathway of alloantigen presentation by dendritic cells. *J. Immunol.* 2004; 173: 4828–4837.
  39. Smyth LA, Herrera OB, Golshayan D et al. A novel pathway of antigen presentation by dendritic and endothelial cells: implications for allorecognition and infectious diseases. *Transplantation.* 2006; 82: S15–S18.
  40. Game DS, Rogers NJ, Lechler RI. Acquisition of HLA-DR and costimulatory molecules by T-cells from allogeneic antigen presenting cells. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1614–1625.
  41. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ et al. Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood.* 2004; 104: 3257–3266.
  42. de Candia P, Torri A, Pagani M et al. Serum microRNAs as biomarkers of human lymphocyte activation in health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 43.
  43. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles and friends. *J. Cell Biol.* 2013; 200: 373–83.
  44. Fevrier B and Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16: 415–442.
  45. Delamarre L, Pack M, Chang H et al. Differential lysosomal proteolysis in antigen-presenting cells determines antigen fate. *Science.* 2005; 307: 1630–1634.
  46. Montecalvo A, Larregina AT, Morelli AE. Methods of analysis of dendritic cell-derived exosomes-shuttle micro RNA and its horizontal propagation between dendritic cells. *Methods Mol. Biol.* 2013; 1024: 19–40.

*Статья поступила в редакцию 18.05.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 18.05.2015*

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-118-123

## ОРБИТАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ КЛЕТЧАТКА – НОВЫЙ РЕСУРС ДЛЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

С.А. Борзенок<sup>1, 2</sup>, М.Б. Гущина<sup>1</sup>, Д.С. Афанасьева<sup>1</sup>, Г.А. Шилкин<sup>2</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, Москва, Российская Федерация

Жировая ткань широко используется в трансплантологии как для восполнения дефицита объема, так и в качестве источника клеток для коррекции функциональных нарушений. Несмотря на более чем вековой опыт аутотрансплантации жировой клетчатки, до сих пор нет гарантии оптимального результата в отдаленном посттрансплантационном периоде. Это заставляет искать новые методики выполнения отдельных этапов пересадки, дополнительные факторы, предотвращающие лизис трансплантата, сопровождающийся фиброзом тканей, а также наиболее оптимальные источники жировой ткани. Анализ современных литературных данных позволяет рассматривать орбитальную жировую клетчатку как уникальную разновидность жировой ткани, скрывающую огромный потенциал для трансплантологии.

*Ключевые слова:* липофилинг, стволовые клетки, адипоциты, трансплантат.

## ORBITAL ADIPOSE TISSUE IS A NEW RESOURCE FOR TRANSPLANTOLOGY

S.A. Borzenok<sup>1, 2</sup>, M.B. Gushchina<sup>1</sup>, D.S. Afanasyeva<sup>1</sup>, G.A. Shilkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Adipose tissue is widely used in transplantology to fill up volume deficiency as well as the source of cells to treat dysfunctions. Despite the long experience of adipose tissue autotransplantation there is still no guarantee of optimal result in late postoperative period. All these are the reasons to search for new techniques, supplementary factors preventing lysis and fibrosis of graft, and for the most appropriate adipose depots. Study of the current literature allows us to consider orbital adipose tissue as a unique fat depot, having the great potential for transplantology.

*Key words:* lipofilling, stem cells, adipocytes, graft.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Жировая ткань представляет огромный интерес для современной медицинской науки. Это связано не только с данными о ее активном участии в метаболических, эндокринных и иммунных процессах в организме человека, но и возможностью использовать при пластических и реконструктивных операциях. Благодаря доступности и простоте получения популяции мультипотентных клеток по сравнению с костным мозгом она стала предпочтительным источником стволовых клеток у взрослых [1]. Аутотрансплантация жировой ткани, липофилинг,

на сегодняшний день широко применяется в эстетической и реконструктивно-пластической хирургии, ввиду того что аутологичный жир является биосовместимым, неиммуногенным филлером, не способствующим инфицированию, и по плотности соответствует тканям реципиентной области. С тех пор как в 1893 г. G. Neuber [2] впервые произвел пересадку аутологичной жировой ткани с руки для коррекции втянутых рубцов периорбитальной области, активно совершенствовались технология и необходимый инструментарий. Однако обеспечить оптимальный результат в долгосрочном периоде

**Для корреспонденции:** Афанасьева Дарья Сергеевна. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а. Тел. (985) 273-17-85. E-mail: ada-tomsk@yandex.ru.

**For correspondence:** Afanasyeva Daria Sergeevna. Address: 59a, Beskudnikovskiy blbd., Moscow, 127486, Russian Federation. Tel. (985) 273-17-85. E-mail: ada-tomsk@yandex.ru.

удается не всегда. До сих пор ведется активное изучение патофизиологических и морфологических изменений в клетках трансплантата и реципиентной области [3]. С целью предотвращения лизиса жирового ауто трансплантата и его замещения фиброзной тканью предлагаются различные методики, воздействующие на перекисное окисление липидов, работу антиоксидантных систем, в том числе используется и обогащение стволовыми клетками [3].

Наиболее часто для трансплантации используют фракцию подкожно-жировой ткани, получаемую при липоаспирации. Однако многочисленными исследователями показаны морфологические и функциональные различия жировой ткани, в зависимости от ее типа (белая, бурая), локализации (различные участки подкожной жировой клетчатки, сальник, висцеральный жир вокруг органов), функционального предназначения, метаболического состояния и возраста организма [4–7]. В связи с этим для достижения наилучшего результата трансплантации рекомендуется обоснованно подходить к выбору донорской области и учитывать свойства жирового трансплантата.

По сравнению с относительно хорошо изученной висцеральной и подкожной жировой тканью жировая клетчатка орбиты, окружающая глазное яблоко и вспомогательный аппарат органа зрения, по-прежнему представляется белым пятном. Ключевой особенностью этой разновидности жировой ткани является ее формирование из эмбрионального нервного гребня, в отличие от других жировых депо, развивающихся из мезодермы. Этот факт в совокупности с отсутствием четкого представления о функциях орбитальной жировой клетчатки обуславливает все возрастающий научный интерес к исследованию ее свойств и функций. Зарубежные ученые постоянно публикуют новые материалы о жировой ткани глазницы, в то время как в российских изданиях она рассматривается преимущественно с точки зрения эндокринной офтальмопатии. Исключение составляет изучение роли ретробульбарной клетчатки в эмбриогенезе, начатое Г.А. Шилкиным и его коллегами в конце прошлого века [8–10] и требующее продолжения на современном уровне.

## ЦЕЛЬ

Данная обзорная статья имеет целью обобщение накопленных данных об орбитальной жировой клетчатке и возможностях ее использования в трансплантологии.

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ОРБИТАЛЬНОГО ЖИРА

В фундаментальных руководствах по топографической анатомии органа зрения дается сравнительно

скудное описание глазничной клетчатки. Согласно этим данным, жировая клетчатка глазницы располагается в пространстве между мышечными, сосудистыми и нервными структурами, окружающими глазное яблоко [11]. Тарзоорбитальная фасция разделяет жировое тело на две части. Позади нее жировая ткань заполняет всю мышечную воронку, а впереди – формирует преапоневротическую жировую подушку центрально и медиальную жировую подушку с назальной стороны. Выделение последних двух образований обусловлено несколькими факторами. Во-первых, они значительно отличаются по цвету. Медиальная жировая подушка имеет более светлую окраску по сравнению с насыщенно-желтым жиром центральной части. Во-вторых, формирование медиального и центрального жира в эмбриогенезе происходит, вероятно, из различных листков. Центральный жир напоминает белую жировую ткань туловища и, судя по всему, также происходит из мезодермы [12]. В свою очередь, медиальная жировая подушка продолжается жировой тканью мышечной пирамиды и имеет схожую морфологию. Подобно остальным соединительно-тканым образованиям глазницы эти фракции жировой ткани характеризуются нейроэктодермальным происхождением [13, 14].

Под руководством D. Bremond-Gignac и H. Corin [15] подробно изучена анатомия и гистология орбитальной жировой ткани человека. В своих исследованиях, проведенных на трупном материале, эти авторы показали наличие двух морфофункциональных топографических вариантов орбитальной жировой ткани. Первый представлен толстыми соединительно-ткаными перегородками с мелкими адипоцитами. Располагаясь в области мышц и слезной железы, он играет роль поддерживающей ткани, дающей точки вращения. Второй, содержащий крупные адипоциты и тонкие перегородки между ними, локализуется в задних отделах орбиты, окружает зрительный нерв и позволяет ему совершать движения в орбите.

## КЛЕТочный СОСТАВ

Клеточный состав жировой ткани глазницы качественно не отличается от жировой ткани другой локализации. Несмотря на то что во многих изученных публикациях орбитальный жир относят к белой жировой ткани [16], существует мнение, что орбитальный жир имеет многие характеристики бурой жировой ткани [17].

По данным Onyimba С. и соавторов, адипоциты орбитального жира в целом мельче и менее дифференцированы, чем аналогичные клетки подкожной жировой клетчатки и сальника [18]. Кроме того, уровень экспрессии 11 $\beta$ -HSD 1 у них ниже, а GRa H $\beta$ PDH – выше. Орбитальная жировая клетчатка

имеет значительную популяцию CD68+ клеток. Все это свидетельствует о том, что эта разновидность жировой ткани способна активно участвовать в воспалительных заболеваниях орбиты.

Под руководством V. Ivankovаn выполнен сравнительный морфометрический анализ глазничной, буккальной и подкожной жировой клетчатки туловища. Согласно опубликованным ими данным, по таким параметрам, как относительные объемы коллагена, эндотелиальных клеток и количественная плотность тучных клеток, жировая ткань глазницы близка к буккальному жиру и значительно отличается от подкожной жировой клетчатки туловища [19].

По результатам биохимического анализа, представленного в работе B.S. Sires с соавторами (1998), орбитальная жировая клетчатка содержит пальмитиновую (22–24,6%), олеиновую (45–51,5%) и линоленовую (15–18,6%) кислоты. При этом достоверных отличий в содержании жирных кислот и протеинов между центральной и медиальной жировыми подушками глазницы не обнаружено [20]. Тем не менее показано, что в отличие от медиальной жировой подушки центральный жир содержит больше  $\beta$ -каротина и лютеина [121]. Однако мы не нашли исследований, объясняющих физиологическое значение этого различия.

Высокое содержание стволовых клеток в подкожной и висцеральной жировой ткани на сегодняшний день хорошо известно. Были предприняты попытки выделить и изучить аналогичные клеточные популяции из орбитального жира. При этом показано, что суммарное количество регенераторных клеток, полученных из жира медиальной и центральной жировой подушек, составляет  $7,1 \times 10^5$  и  $15,6 \times 10^5$  клеток/грамм соответственно. Клетки из обеих фракций характеризовались экспрессией набора CD-маркеров, обычных для стволовых клеток, полученных из жировой ткани другой локализации, в том числе имели типичные маркеры стволовых клеток взрослых CD90 и CD105 [21]. При этом в медиальном жире оказалось в два раза больше CD34+ клеток (маркер HSCs, эндотелиальных и некоторых мезенхимальных стволовых клеток). В то же время клетки, полученные из медиального и центрального жира, различались по экспрессии маркеров нервных клеток. Так, по данным Korn B.S., стволовые клетки, выделенные из медиального жира, позитивно окрашивались на маркеры зрелых нейронов NeuN, TH и  $\beta$ -тубулин III, астроцитарные маркеры GFAP и маркеры олигодендроцитов O4 и CNPase. В свою очередь, окраска на Nestin (маркер нейрональных стволовых клеток) была положительной только у клеток из центральной жировой ткани глазницы [21].

Неоднократно изучалась способность стволовых клеток медиальной и центральной жировых

подушек к направленной дифференцировке *in vitro*. Установлено, что при добавлении в культуральную среду соответствующих факторов мультипотентные клетки, выделенные из орбитального (назального и центрального) жира, приобретают морфологию зрелых адипоцитов, гладких миоцитов и клеток нервной ткани (нейрональных и глиальных) и экспрессируют характерные CD-маркеры [22]. Показано, что из медиального и центрального жира можно выделить различные прогениторные клетки, способные к дифференцировке *in vitro* в клетки эндотелия сосудов, хондроциты и остециты [22]. Однако способность к адипогенной дифференцировке у клеток обеих фракций оказалась значительно ниже, чем у стволовых клеток абдоминальной жировой ткани. При этом менее 1% клеток позитивно окрашивались на маркеры гладких миоцитов после инкубации в соответствующей дифференциальной среде. Согласно данным I.H. Но и W.H. Ma, при сокультивировании с эпителиоцитами роговицы стволовые клетки орбитальной жировой клетчатки меняли свою морфологию и становились округлыми, полигональными, утрачивали экспрессию CD 105 и приобретали маркеры эпителиальных клеток [23].

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРБИТАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Общепризнанно, что жировая ткань – прекрасный пластический материал, доступный в достаточном количестве без ущерба для донорской зоны. Это прежде всего обусловило ее широкое применение для восполнения дефицита объема методом липофилинга. Согласно принципу пластической хирургии – замещай подобное подобным, – орбитальная жировая клетчатка, полученная при блефаропластике, является предпочтительным материалом для коррекции дефицита орбитальной клетчатки и рубцовых атрофических деформаций орбитальной и периорбитальной областей. Помимо этого, N.J. Kim и соавторы предложили использовать ретробульбарную жировую ткань, резецируемую при энуклеации, в качестве прослойки для снижения трения конъюнктивы о стенку орбитального эндопротеза с целью предотвращения его протрузии [24]. По данным этих исследователей, в 39 случаях применения этой методики у пациентов, перенесших энуклеацию с имплантацией эндопротеза по поводу ретинобластомы, в течение одного года после операции протрузии не наблюдалось. Однако в эксперименте на кроликах этой же научной группой было показано, что к 12-й неделе после подобной трансплантации наблюдается полная резорбция фрагмента ретробульбарной жировой ткани. Учитывая, что репаративные процессы у человека и животных протекают не идентично, целесообразно продолжить

изучение трансплантации жировой ткани и ее клеточных фракций у человека.

Одним из перспективных направлений применения орбитальной жировой клетчатки, получаемой в достаточном количестве при блефаропластике, является использование выделенных из нее стволовых клеток. Если в 2009 г. [25] с регенеративной целью при различной офтальмопатологии рассматривались только стволовые клетки различных структур глазного яблока, то в последние годы наряду с ними упоминаются и стволовые клетки орбитальной жировой клетчатки [26]. Прежде всего, учитывая их доступность и единое эмбриональное происхождение с элементами глазного яблока, эти клетки могут рассматриваться как предпочтительный материал для направленной дифференцировки в клетки различных тканей глаза. B.S. Korn видит широкие перспективы использования этой разновидности стволовых клеток в офтальмологии с регенеративной целью [21]. По его мнению, производные стволовых клеток жировой ткани могут быть успешно применены у пациентов с заболеваниями сетчатки, такими как, например, макулярная дегенерация, наследственные дистрофии, сосудистые нарушения. У пациентов с глаукомой они могли бы найти применение для реконструкции трабекулярной сети и замещения ганглиозных клеток сетчатки. Кроме того, следует продолжить изучение возможности использования стволовых клеток жировых подушек глаза при различных оптиконеуропатиях и патологиях глазной поверхности [21].

Рассматривая возможные перспективы использования стволовых клеток орбитальной жировой ткани, S.T. Wester [27] проецирует применение стволовых клеток жировой ткани на клетки, выделенные из орбитального жира, и предполагает, что они могут использоваться как фактор, способствующий заживлению ран орбитальной и периорбитальной области. На сегодняшний день уже показан положительный терапевтический эффект инстилляций суспензии стволовых клеток из орбитальной жировой ткани при лечении ожогов роговицы в эксперименте [28]. Согласно опубликованным данным, эти клетки способствуют реэпителизации роговицы, как при сохранной лимбальной зоне, так и при вовлечении ее в патологический процесс. При этом наблюдалась миграция клеток в слой эпителия, в том числе зоны лимба, и стромы роговицы. В эксперименте на кроликах после монотерапии суспензией стволовых клеток орбитальной жировой ткани человека в течение первых трех дней не выявлено изменения уровня нейтрофилов (LybG) в роговице, однако значительно снижались инфильтрация макрофагов (CD68) и продукция индуцированной NO-синтазы. После регулярных инстилляций в течение семи дней заметно повышалась прозрачность рого-

вицы, что сопровождалось диффузным проникновением трансплантированных клеток в строму и их дифференцировкой в рb3-экспрессирующие клетки в области лимба [28].

Помимо локального применения для лечения глазных заболеваний исследователи рассматривают возможности использования этой разновидности стволовых клеток и для лечения патологии других органов. Научная группа из Тайваня показала положительный терапевтический эффект локальной инъекции суспензии стволовых клеток орбитальной жировой ткани при перекруте яичка в эксперименте на кроликах [29]. Данная патология относится к острым урологическим состояниям и приводит к ишемическому поражению герминативных клеток. Терапевтический эффект однократной инъекции клеточной суспензии заключался в предотвращении апоптоза, подавлении окислительного стресса и стимулировании секреции тестостерона, что поддерживало сперматогенез, несмотря на повреждение. По данным авторов этой работы, большая часть стволовых клеток орбитальной жировой ткани после трансплантации окружала клетки Лейдига и секретировала фактор, поддерживающий сперматогенез. Другая часть введенных клеток предположительно дифференцировалась в собственно клетки Лейдига [29].

Острый респираторный синдром – еще одно патологическое состояние, при котором стволовые клетки орбитальной жировой ткани, как показали исследования M.H. Chien, ингибируют воспалительный ответ. Этот эффект проявляется снижением общей концентрации белка и числа нейтрофилов в жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже, уменьшением проницаемости эндотелия и альвеолярного эпителия, снижением нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации и системного уровня провоспалительных цитокинов [30].

Наряду с терапевтическими целями стволовые клетки предлагается использовать и в косметологии. Результаты гистологических исследований позволяют говорить о том, что после внутрикожной инъекции суспензии стволовых клеток жировой ткани наблюдается увеличение толщины дермы и экспрессии коллагена I типа [31, 32]. Кроме того, эти стволовые клетки защищают фибробласты кожи от оксидативного стресса (вызывают снижение апоптоза и улучшение синтеза коллагена фибробластами) [31, 32]. Учитывая, что достаточно большой объем орбитальной жировой ткани является побочным материалом косметической блефаропластики, стволовые клетки, выделенные из нее, могли бы использоваться для коррекции возрастных изменений кожи лица.

Таким образом, благодаря общему происхождению из эмбриональной нейроэктодермы, стволо-

вые клетки орбитальной жировой клетчатки могут представлять интерес для детального исследования с целью лечения врожденных и приобретенных заболеваний и патологических состояний органа зрения [27], а также возрастных изменений кожи, в связи с чем представляется интересным более подробно изучить возможности орбитальной жировой ткани в качестве ауто- и аллотрансплантатов, как при локальном, так и при системном введении [1, 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют о высокой секреторной способности клеток, входящих в состав орбитальной жировой клетчатки. С учетом взаимосвязи между уникальным формированием орбитального жира из нервного гребня и его функциональными особенностями это открывает перспективы использования орбитальной жировой клетчатки, как для тканевой, так и для клеточной трансплантации. Продемонстрированные положительные результаты локального и системного воздействия стволовых клеток, выделенных из этой разновидности жировой ткани, дают основания для дальнейших разработок их клинического применения при трансплантации. Однако свойства клеток орбитальной жировой клетчатки в достаточной степени до сих пор не изучены, что определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6:195–213. doi:10.1038/nrendo.2010.20.
2. Neueber GA. Fat transplantation. *Chir Kongr Verhandl Dtsch Gesellsch Chir.* 1893; 22: 66.
3. Сухонарова ЕП. Экспериментальное обоснование оптимизации технологии выполнения липофиллинга: экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012: 24. Sukhoparova EP. Eksperimental'noe obosnovanie optimizatsii tekhnologii vypolneniya lipofillinga: eksperimental'noe issledovanie [Dissertation]. SPb., 2012: 24.
4. Luna ACL, Madeira MEP, Conceição TO, Moreira JALC, Laiso RAN, Maria DA. Characterization of adipose-derived stem cells of anatomical region from mice. *BMC Research Notes.* 2014; 7: 552.
5. Lopa S, Colombini A, Stanco D, de Girolamo L, Sansone V, Moretti M. Donor-matched mesenchymal stem cells from knee infrapatellar and subcutaneous adipose tissue of osteogenic commitment. *European Cells and Materials.* 2014; 27: 298–311.
6. Sbarati A, Accorsi D, Benati D, Marchetti L, Orsini G, Rigotti G et al. Subcutaneous adipose tissue classification. *European Journal of Histochemistry.* 2010; 54: e48. doi:10.4081/ejh.2010.e48.
7. Eslaminejad MB, Mardpour S, Ebrahimi M. Mesenchymal Stem Cells Derived from Rat Epicardial Versus Epididymal Adipose Tissue. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2011; 14; 1: 25–34.
8. Шилкин ГА, Гемонов ВВ, Андрейцев АН, Иванова ЗГ, Калинин ЮЮ, Шилкин АГ. Эмбриогенез и функции ретробульбарной клетчатки и ее связь с клинической офтальмологией. *Актуальные вопросы детской офтальмологии.* М., 1990: 154–160. Shilkin GA, Gemonov VV, Andreytsev AN, Ivanova ZG, Kalinnikov YuYu, Shilkin AG. Embriogenez i funktsii retrobul'barnoy kletchatki i ee svyaz' s klinicheskoy oftal'mologiyey. *Aktual'nye voprosy detskoj oftal'mologii.* М., 1990: 154–160.
9. Шилкин ГА, Чабров АЕ, Давыдов ДВ, Науменко НА, Иванова ЗГ, Андрейцев АН. Морфологические особенности ретробульбарной клетчатки у человека в раннем возрастном периоде. *Актуальные вопросы детской офтальмологии.* М., 1990: 161–165. Shilkin GA, Chabrov AE, Davydov DV, Naumenko NA, Ivanova ZG, Andreytsev AN. Morfologicheskie osobennosti retrobul'barnoy kletchatki u cheloveka v rannem vozrastnom periode. *Aktual'nye voprosy detskoj oftal'mologii.* М., 1990: 161–165.
10. Шилкин ГА, Михайлова ГД, Климов НИ, Харизов АА. Ультразвуковая характеристика ретробульбарной клетчатки. *Лазерные методы лечения и ангиографические исследования в офтальмологии.* М., 1983: 266–271. Shilkin GA, Mikhaylova GD, Klimov NI, Kharizov AA. Ul'trazvukovaya kharakteristika retrobul'barnoy kletchatki. *Lazernye metody lecheniya i angiograficheskie issledovaniya v oftal'mologii.* М., 1983: 266–271.
11. Вум В. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт, 2010: 587. Vit V. Stroenie zritel'noy sistemy cheloveka. Odessa: Astroprint, 2010: 587.
12. Ahmadi AJ, Saari JC, Mozaffarian D, Garwin GG, Tarbet KJ, Orcutt JC et al. Decreased carotenoid content in preaponeurotic orbital fat of patients with involutional ptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005; 21 (1): 46–51.
13. Johnston MC, Noden DM, Hazelton RD et al. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res.* 1979; 29: 27–43.
14. Meier S. The distribution of cranial neural crest cells during ocular morphogenesis. *Prog Clin Biol Res.* 1982; 82: 1–15.
15. Bremond-Gignac D, Copin H. Anatomical histological and mesoscopic study of the adipose tissue of the orbit. *Surg Radiol Anat.* 2004; 26 (4): 297–302.
16. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007; 131 (2): 242–256.
17. Wiersinga WM, Kahaly G. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach: questions and answers. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2007.
18. Onyimba C, Bujalska I, Durrani O, Abbott J, Khosla P, Moosavi A et al. Glucocorticoid metabolic pathways in human orbital adipose tissue: a comparison with subcu-

- taneous and omental depots. *Endocrine Abstracts*. 2007; 13: 115.
19. *Ilankovan V, Soames JV*. Morphometric analysis of orbital, buccal and subcutaneous fats: their potential in the treatment of enophthalmos. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 33 (1): 40–42.
  20. *Sires BS, Lemke BN, Dortzbach RK, Gonnering RS*. Characterization of human orbital fat and connective tissue. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998; 14 (6): 403–414.
  21. *Korn BS, Kikkawa DO, Hicok KC*. Identification and Characterization of Adult Stem Cells from Human Orbital Adipose Tissue. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009; 25 (1): 27–32.
  22. *Chen SY, Mahabole M, Horesh E, Wester S, Goldberg JL, Tseng SC*. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from human orbital adipose tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (8): 4842–4852.
  23. *Ho IH, Ma WH, Tseng TC, Chen YF, Chen MH, Lee OK*. Isolation and characterization of multipotent stem cells from human orbital fat tissues. *Tissue Eng Part A*. 2011; (1–2): 255–266.
  24. *Kim NJ, Choung HK, Khwarg SI, Yu YS*. Free orbital fat graft to prevent porous polyethylene orbital implant exposure in patients with retinoblastoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005; 21: 253–258.
  25. *Беляковский ПВ, Лобанок ЕС*. Перспективы применения стволовых клеток в офтальмологии. *Офтальмология в Беларуси*. 2009; 2 (02): 81–91. *Beljakovskij PV, Lobanok ES*. Perspektivy primenenija stvolovyh kletok v oftal'mologii. *Oftal'mologija v Belarusi*. 2009; 2 (02): 81–91.
  26. *Dhamodaran K, Subramani M, Ponnalagu M, Shetty R, Das D*. Ocular stem cells: a status update! *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5 (2): 56. doi: 10.1186/scrt445.
  27. *Wester ST*. Orbital Stem Cells. *Curr Ophthalmol Rep*. 2014; 2: 107–115.
  28. *Lin KJ, Loi MX, Lien GS, Cheng CF, Pao HY, Chang YCh et al*. Topical administration of orbital fat-derived stem cells promotes corneal tissue regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2013; 4 (3): 72.
  29. *Hsiao CH, Ji AT, Chang CC, Cheng CJ, Lee LM, Ho JH*. Local injection of mesenchymal stem cells protects testicular torsion-induced germ cell injury. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6: 113. doi: 10.1186/s13287-015-0079-0.
  30. *Chien MH, Bien MY, Ku CC, Chang YC, Pao HY, Yang YL et al*. Systemic human orbital fat-derived stem/stromal cell transplantation ameliorates acute inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012; 40 (4): 1245–1253. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823bc89a.
  31. *Park BS, Jang KA, Sung JH, Park JS, Kwon YH, Kim YH et al*. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol Surg*. 2008; 34 (10): 1323–1326. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.
  32. *Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, Breton P, Foyatier JL, Braye F et al*. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124 (3): 765–774. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b17b8f.

*Статья поступила в редакцию 04.02.2015 г.  
The article was submitted to the journal on 04.02.2015*



# ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

123298, г. Москва  
ул. Маршала Малиновского, д. 6,  
корп. 1, офис 3

Тел: (499) 196-87-97  
E-mail: rostransplant@mail.ru

## VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

Приглашаем Вас принять участие в работе *VIII Всероссийского съезда трансплантологов*, который состоится в июне 2016 года в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

**Российское трансплантологическое общество объявило 2016 год  
годом Владимира Петровича Демихова**

**Съезд посвящен 100-летию В.П. Демихова**

### *Научная программа съезда*

1. Биологические и клинические аспекты трансплантации органов.
2. Биомаркеры и регуляторные механизмы в трансплантологии.
3. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии в аспекте трансплантации органов.
4. Системы вспомогательного кровообращения и искусственное сердце.
5. Биоискусственные системы, клеточные технологии и регенеративная медицина.
6. Аспекты органного донорства (эффективность использования донорского ресурса, расширение критериев, прижизненное донорство органов).

Тезисы будут опубликованы в отдельном выпуске журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

**Заявки** на участие в работе съезда (*указать: Ф. И. О., учреждение, должность, ученую степень, ученое звание, контакты (телефон, электронный адрес, почтовый адрес, факс)*) и **тезисы** необходимо выслать по электронной почте: [transplantology@mail.ru](mailto:transplantology@mail.ru).

Тезисы должны быть представлены текстом в объеме 1 страницы формата А4 с полями 3 см с каждой стороны, через 1 интервал шрифтом Times New Roman, размер 12. Название тезисов – заглавными буквами жирным шрифтом; авторы (инициалы после фамилий) – строчными буквами жирным шрифтом; название учреждения, город – строчными буквами обычным шрифтом; между названием учреждения и текстом тезисов – 2 интервала.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА**

**Сидоров В.Г., Петров Д.Е., Иванов А.Б.**

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии  
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»  
Минздрава России, Москва

Основная задача иммуносупрессивной терапии .....

*Образец оформления тезисов*

Оперативная информация о подготовке к VIII Всероссийскому съезду трансплантологов размещена на сайте [www.transpl.ru](http://www.transpl.ru).

*Председатель Российского трансплантологического общества,  
главный специалист трансплантолог  
Минздрава России,  
академик РАН*

*С.В. Готье*

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

## ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 1007 от 16.05.2014 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.1, тел.: 8(499)193-36-37

ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шу-макова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

**ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ** организовано для усовершенствования подготовки специалистов с высшим медицинским образованием в форме стажировки (до 144 часов) с выдачей удостоверения государственного образца по следующим направлениям:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.

- Клиническая лабораторная диагностика.
- Клиническое применение мультиспиральной компьютерной томографии.
- Лучевая диагностика и лучевая терапия.
- Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Тканевая инженерия и регенеративная медицина.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций присылается по электронной почте. E-mail: osetrova\_ov@mail.ru*

*После получения гарантийного письма отправляются путевка с указанием даты прибытия специалиста на цикл повышения квалификации, договор, счет.*

*Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, 3-й этаж, кабинет 5310, заведующая отделом – докт. пед. наук Осетрова Ольга Вениаминовна).*

*Центр оказывает содействие в предоставлении койко-места в общежитиях медицинских вузов Москвы и Российской академии наук на период обучения.*

*Организовано питание в столовой учреждения.*

## 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**

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

- **Название учреждения**

– 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 написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

- **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**

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

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

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

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

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

#### **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**

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

<sup>1</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

#### **For correspondence**

Kornilov Maksim Nikolaevich

Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation,

e-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 ис-

пользование 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 источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

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*

Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Ибрагимова ОС. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. I сообщение (по данным регистра Российского трансплантологического общества). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; XI (3): 8–16. Gautier SV, Moysyuk YG, Ibragimova OS. Trends in organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2008 (I report of National Registry). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2009; XI (3): 8–16. [English abstract].

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Трапезникова МФ, Филипцев ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника

после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. *Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM*. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.

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 и PMID Gerada J, Ganeshantham G, Dawwas MF, Winterbottom AP, Sivaprakasam R, Butler AJ. et al*. Infectious aortitis in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. 2013; 13 (9): 2479–2482. doi: 10.1111/ajt.12353. PMID: 23919247.
5. *Англоязычная монография Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA*. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
6. *Русскоязычная монография Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ*. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM*. Transplantatsiya pecheni. М.: МИА (2008), 246.
7. *Диссертация (автореферат диссертации) Орлова ОВ*. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. *Orlova OV*. Rol' markerov vospaleniya, tromboza,

neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vas-kulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 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

Названия таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

**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)

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

Textual material should be presented in A4 format (1 copy, 1,5 pt spaced, font type Times New Roman, size 12 pt), as well as in Microsoft Word file of the identical content on electronic media (CD, attached to an e-mail file).

### Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.
- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

### Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

### For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

### Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: *Aim, Materials and methods, Results, Conclusion*. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, p = , specificity, respectively ...% and ...%, p = ».*

### Key words

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

### Text of article

**Original article** should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

**Review article** should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

**Clinical observation** should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

*References* in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and *in the references section are presented in order of their appearance in the text*. All values given in the article should be expressed or duplicated in **SI** units.

### References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article.

To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (<http://www.nlm>).

nih.gov/bsd/uniform\_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

### Requirements for tables and figures

**Tables** should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, convenient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not dupli-

cate the information therein. Table references in the text are required.

**Illustrations and drawings** should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension \*.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

#### **Articles should be addressed to the Editor at:**

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs  
V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs  
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

## ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2015 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

- Шевченко А.О., Тюняева И.Ю., Насырова А.А., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Муминов И.И., Шевченко О.П.*  
Отторжение сердечного трансплантата и неинвазивные показатели функционального состояния стенки общей сонной артерии..... № 1 (5–11)
- Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Гичкун О.Е., Курабекова Р.М., Муминов И.И., Шевченко А.О.*  
Мультиплексный анализ биомаркеров неопластического воспаления у реципиентов сердца..... № 1 (12–17)
- Курлянская Е.К., Островский Ю.П., Трофимова Т.А., Денисевич Т.Л., Рачок Л.В., Стельмашок В.И., Семенова Н.В.*  
Роль пред- и посттрансплантационных факторов в развитии коронарной болезни трансплантированного сердца ..... № 1 (18–22)
- Миронков А.Б., Честухин В.В., Бляхман Ф.А., Шкляр Т.Ф., Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Саховский С.А., Азоев Э.Т., Миронков Б.Л.*  
Оценка перфузии миокарда в прогнозировании эффекта коронарной ангиопластики у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ишемического генеза ..... № 1 (23–28)
- Азоев Э.Т., Иноземцев А.А., Рядовой И.Г., Миронков Б.Л.*  
Клиническая оценка результатов отсроченного стентирования окклюзированной коронарной артерии..... № 1 (29–34)
- Томилини Н.А., Бикбов Б.Т.*  
Состояние заместительной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998–2011 гг. (по данным регистра Российского диализного общества) ..... № 1 (35–58)
- Столяревич Е.С., Бадаева С.В., Томилини Н.А., Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Федорова Н.Д., Бухарина И.А.*  
Сравнительный анализ биоэквивалентности, клинической эффективности и безопасности оригинального и генерического циклоспорина после трансплантации почки ..... № 1 (59–67)
- Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П., Жеребцов Ф.К., Гранов А.М.*  
Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов крови у реципиентов в течение первого месяца после пересадки печени..... № 1 (68–73)
- Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.*  
Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году  
VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества..... № 2 (7–22)
- Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Шевченко А.О., Можейко Н.П., Гичкун О.Е.*  
Факторы роста эндотелия сосудов при отторжении трансплантированного сердца..... № 2 (23–29)
- Арзуманов С.В., Мойсюк Я.Г., Готье С.В.*  
Влияние различных факторов на принятие решения о пригодности донорской поджелудочной железы к трансплантации реципиенту..... № 2 (30–36)
- Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М.*  
Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты..... № 2 (70–73)
- Готье С.В., Попцов В.Н.*  
Новая практика организации лечения критической сердечной недостаточности..... № 2 (74–76)
- Миронков Б.Л.*  
Эндоваскулярные вмешательства у пациентов с трансплантированным сердцем ..... № 2 (77–79)
- Барбухатти К.О., Космачева Е.Д., Колодина М.В., Болдырев С.Ю., Белаиш С.А., Якуба И.И., Скопец А.А., Порханов В.А.*  
Пятилетний опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае ..... № 2 (80–84)
- Иткин Г.П., Сысоев А.А., Жданов А.В.*  
Разработка осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей..... № 2 (85–89)
- Шевченко О.П., Стаханова Е.А.*  
Мультимаркерный (мультиплексный) анализ – инструмент персонализированной медицины..... № 2 (90–92)
- Готье С.В.*  
Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности ..... № 2 (93–95)
- Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Таразов П.К., Боровик В.В., Руткин И.О., Герасимова О.А., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Поликарпов А.А., Шаповал С.В., Урбанский А.И., Белов А.Д., Михайличенко Т.Г.*  
Эволюция программы трансплантации печени в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий..... № 2 (96–99)
- Руммо О.О.*  
Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь..... № 2 (100–104)

<i>Бессонова Е.Н., Климушева Н.Ф., Глазырина Ю.А.</i> Особенности работы с пациентами, находящимися в листе ожидания трансплантации печени.....	№ 2 (105–106)
<i>Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Порханов В.А.</i> Анализ осложнений после трансплантации печени.....	№ 2 (107–110)
<i>Корнилов М.Н.</i> Ретрансплантация печени.....	№ 2 (111–112)
<i>Столяревич Е.С., Томиллина Н.А.</i> Эволюция представлений о причинах поздней дисфункции трансплантированной почки.....	№ 2 (113–115)
<i>Сальмайер А.А., Пиминова Т.А.</i> 45 лет Кемеровскому центру трансплантации.....	№ 2 (116–117)
<i>Борецкая Е.И., Злоказов В.Б., Климушева Н.Ф., Вихарев С.В.</i> Результаты трансплантации почки в Свердловской областной клинической больнице (1990–2013).....	№ 2 (118–119)
<i>Перлин Д.В., Александров И.В.</i> Лапароскопическая донорская нефрэктомия в России: эволюция за 11 лет.....	№ 2 (120–121)
<i>Галеев Ш.Р., Галеев Р.Х., Ахундов Р.Н., Гайнуллов А.Н., Кадыров О.М.</i> Трансплантация подковообразной почки (хирургическая техника).....	№ 2 (122–123)
<i>Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ахаладзе Д.Г., Головинский С.В.</i> Старт программы трансплантации легких в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России.....	№ 2 (124–126)
<i>Севастьянов В.И.</i> Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине.....	№ 2 (127–130)
<i>Минина М.Г.</i> Медицинские аспекты донорства органов после смерти мозга.....	№ 2 (131–133)
<i>Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А., Гранов Д.А., Солнцев В.Н., Дейнега В.И., Ремизов М.Л.</i> Организационные аспекты органного донорства в Санкт-Петербурге.....	№ 2 (134–138)
<i>Серебряков И.Ю., Бадаев Ф.И., Климушева Н.Ф., Леценко И.Г.</i> Современное состояние донорской службы в Свердловской области.....	№ 2 (139)
<i>Миронов А.А., Яремин Б.И., Колсанов А.В., Гадлин Е.А., Снопов С.А., Дразнин В.И., Кальян С.А., Буканов В.О., Гребенников В.В., Гашинский В.Т.</i> Органное донорство и трансплантационная координация в Самарской области: особенности региональной модели.....	№ 2 (140–143)
<i>Шевченко А.О., Тюняева И.Ю., Насырова А.А., Можейко Н.П., Готье С.В.</i> Динамика показателя ригидности стенки общей сонной артерии на фоне лечения отторжения трансплантированного сердца.....	№ 3 (8–13)
<i>Ильинский И.М., Алексеева Л.С., Куренкова Л.Г., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н.</i> Гистологическая характеристика эффекта Quilty.....	№ 3 (14–23)
<i>Щерба А.Е., Коротков С.В., Ефимов Д.Ю., Минов А.Ф., Лебедь О.А., Коритко А.А., Дзядзько А.М., Руммо О.О.</i> Предреперфузионная портально-артериальная перфузия трансплантата печени раствором НТК, содержащим такролимус, уменьшает частоту возникновения ранней дисфункции трансплантата печени.....	№ 3 (24–31)
<i>Ватазин А.В., Зулъкарнаев А.Б., Кантария Р.О., Крстич М., Фаенко А.П.</i> Особенности проведения плазмафереза при лечении отторжения почечного трансплантата.....	№ 3 (32–39)
<i>Никитина М.В., Шевченко О.П.</i> Совершенствование правовой охраны инновационных технологий в области трансплантации жизненно важных органов. Пути внедрения изобретений в области медицины: проблемы и перспективы.....	№ 3 (40–42)
<i>Готье С.В., Хомяков С.М.</i> Методологические подходы к организации системы учета в области донорства органов и трансплантации.....	№ 4 (8–16)
<i>Ильинский И.М., Алексеева Л.С., Зайденов В.А., Можейко Н.П., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н.</i> Связь эффекта Quilty с острым отторжением трансплантированного сердца.....	№ 4 (17–24)
<i>Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Порханов В.А.</i> Роль методики speckle-tracking echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантата.....	№ 4 (24–32)
<i>Ватазин А.В., Зулъкарнаев А.Б., Шахов Н.Л., Кантария Р.О., Фаенко А.П., Крстич М., Бельских Л.В.</i> Снижение тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата при помощи сочетанной плазмозамещения и адсорбции.....	№ 4 (33–39)

*Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Уткина И.И., Пинчук А.В., Кузнецова Н.К.*  
 Протективные свойства севofлyорана при ишемически-реперфузионном повреждении трансплантированной трупной почки..... № 4 (40–45)

**РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

*Яблонский П.П., Чеботарь С., Тудораки И., Хилфкер А., Яшин С.М., Хаверих А.*  
 Тканевая инженерия атриовентрикулярного клапана: децеллюляризованная матрица на модели митрального аллографта овцы ..... № 1 (74–85)

*Севастьянов В.И., Духина Г.А., Григорьев А.М., Перова Н.В., Кирсанова Л.А., Скалецкий Н.Н., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В.*  
 Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза) ..... № 1 (86–96)

*Агапова О.И., Ефимов А.Е., Мойсенович М.М., Богуш В.Г., Агапов И.И.*  
 Сравнительный анализ трехмерной наноструктуры пористых биодеградируемых матриц из рекомбинантного спидроина и фиброина шелка для регенеративной медицины..... № 2 (37–44)

*Хубутия М.Ш., Пономарев И.Н., Боровкова Н.В.*  
 Сравнение эффективности способов сбора костного мозга от доноров, находящихся в состоянии биологической смерти ..... № 2 (45–50)

*Грицай Д.В., Лебединский А.С., Оченашко О.В., Розульская Е.Ю., Петренко Ю.А., Лозинский В.И., Иванов Р.В., Петренко А.Ю.*  
 Трансплантация криоконсервированных клеток фетальной печени, заселенных в макропористые альгинат-желатиновые матрицы, крысам с печеночной недостаточностью..... № 3 (50–57)

*Борзенко С.А., Попов И.А., Сабурин И.Н., Арбуханова П.М.*  
 Изучение *in vitro* возможности трансплантации многоклеточных сфероидных микроагрегатов донорского ретинального пигментного эпителия ..... № 3 (58–64)

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Мещерин С.С., Онищенко Н.А., Баранова О.В., Севастьянов В.И., Аврамов П.В., Круглов Д.Н.*  
 Влияние аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на формирование противоишемической резистентности почек ..... № 4 (46–53)

*Ковалев С.А., Грязнов Д.В., Жданов А.И., Лавренов А.Л., Булынин А.В., Виноградская В.В., Лункашу Е.Ю.*  
 Анализ результатов хирургического лечения инфекционного эндокардита трикуспидального клапана при клапаносохраняющих и клапанозамещающих вмешательствах ..... № 4 (54–62)

**ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ**

*Иткин Г.П., Филатов И.А., Дозоров К.Н., Адашкин А.В.*  
 Косвенные методы определения расхода и напора роторных насосов для крови ..... № 1 (97–102)

*Строков А.Г., Терехов В.А., Поз Я.Л., Крышин К.Н., Копылова Ю.В.*  
 Персистирующая и интермиттирующая гипергидратация у пациентов на программном гемодиализе: методы оценки и коррекции..... № 1 (103–108)

*Бельских Л.В., Зулькарнаев А.Б., Василенко И.А., Ватазин А.В.*  
 Сочетанная плазмофильтрация, селективная адсорбция цитокинов с гемофильтрацией и плазмообмен в коррекции тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания ..... № 2 (51–59)

*Иткин Г.П., Дробышев А.А., Дмитриева О.Ю., Бучнев А.С., Сысоев А.А.*  
 Исследования взаимодействия левого желудочка сердца с насосами непультсирующего потока на гидродинамическом стенде в условиях нормы и патологии..... № 3 (43–49)

*Сабодаш А.Б., Земченков Г.А., Казанцева Н.С., Салихова К.А., Макарова О.В., Пролетов Я.Ю., Земченков А.Ю.*  
 Возможности достижения целевого конвекционного объема при on-line гемодиализации ..... № 4 (63–71)

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*Попцов В.Н., Спирина Е.А.*  
 Успешное применение периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации при кризе острого гуморального отторжения сердечного трансплантата ..... № 1 (109–120)

*Перлин Д.В., Александров И.В., Сапожников А.Д., Николаев А.Ю.*  
 Лапароскопическая донорская нефрэктомия с трансвагинальной экстракцией органа..... № 1 (121–125)

*Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А., Кливер Е.Э., Волков А.М.*

Клинико-морфологический анализ применения моноклеарной фракции аутологических клеток костного мозга при эндомикардиальной имплантации у больного с выраженной ишемической дисфункцией миокарда левого желудочка..... № 1 (126–133)

*Александров И.В., Молочков В.А., Перлина А.Д., Сапожников А.Д., Жиркова О.В., Перлин Д.В.*

Применение эверолимуса при лечении саркомы Капоши после трансплантации почки..... № 2 (60–63)

*Белаи С.А., Хананов Н.Ю., Думаньян Е.С., Скопец А.А., Якуба И.И., Барбухатти К.О.*

Случай успешного применения эстракорпоральной мембранной оксигенации при критическом митральном стенозе с тромбозом левого предсердия..... № 3 (65–69)

*Баймаханов Б.Б., Кыжыров Ж.Н., Сахитов М.М., Чорманов А.Т., Куандыков Т.К., Ибрагимов Р.П., Садыков Ч.Т., Исаев Д.А.*

Первый опыт трансплантации почек в городской клинической больнице Алматы..... № 3 (70–75)

*Галеев Ш.Р.*

Хирургическая техника, краткосрочные и отдаленные результаты трансплантации подковообразной почки..... № 4 (72–76)

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Готье С.В., Монахов А.Р.*

Обследование, отбор и подготовка прижизненных доноров фрагмента печени для трансплантации детям..... № 1 (134–146)

*Ватазин А.В., Нестеренко И.В., Зулькарнаев А.Б., Шахов Н.Л.*

Патогенетические механизмы развития ишемического и реперфузионного повреждения почки как перспективные мишени специфической терапии..... № 1 (147–156)

*Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М.*

Факторы риска и нозокомиальные инфекции, вызываемые энтерококками..... № 2 (64–69)

*Курбекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М.*

Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  при трансплантации печени..... № 3 (76–82)

*Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е.*

Лечение гепатита С без использования препаратов интерферона у больных, перенесших трансплантацию печени..... № 3 (83–88)

*Булгин Д.В., Андреева О.В.*

Терапевтический ангиогенез с использованием факторов роста и клеток костного мозга: биологические основы и перспективы клинического применения..... № 3 (89–111)

*Готье С.В., Джанбеков Т.А., Ахаладзе Д.Г.*

Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста..... № 4 (77–89)

*Шевченко О.П., Улыбышева А.А., Великий Д.А., Шевченко А.О.*

ST2 при отторжении трансплантированного сердца..... № 4 (90–94)

*Гончаров Д.Б., Габриэлян Н.И., Аббазова Е.В., Иевлева Е.С., Крупенио Т.В.*

Токсоплазмоз как протозойная оппортунистическая инвазия и его значение в трансплантологии..... № 4 (95–103)

*Беркос А.С., Николаев Г.В.*

Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов..... № 4 (104–117)

*Борзенков С.А., Гуцина М.Б., Афанасьева Д.С., Шилкин Г.А.*

Орбитальная жировая клетчатка – новый ресурс для трансплантологии..... № 4 (118–123)

**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 2016 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

**ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА**

**80248**  
(ИНДЕКС ИЗДАНИЯ)

**на журнал**

<small>ПВ</small>	<small>место</small>	<small>ли-тер</small>

<small>СТОИ-МОСТЬ</small>	<small>ПОДПИСКИ</small>	<small>РУБ.</small>	<small>КОП.</small>	<small>КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ</small>
	<small>ПЕРЕ-АДРЕСОВКИ</small>	<small>РУБ.</small>	<small>КОП.</small>	

**на 2016 год по месяцам**

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

**Куда** \_\_\_\_\_  
(почтовый индекс)

\_\_\_\_\_ (адрес)

**Кому** \_\_\_\_\_  
(фамилия, инициалы)



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 25.12.15.  
 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  
 http://www.triada.tver.ru  
 Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».  
 170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.  
 Заказ 12 915

# МОНАФРАМ®

(руциромаб)

Ингибитор агрегации тромбоцитов для внутривенного введения  
Антагонист гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa

Применяется в форме  
однократного  
внутривенного болюса

**ЗАО «Фрамон»**  
тел. +7(495) 414-64-40  
[www.framon.ru](http://www.framon.ru)  
[monafram@yandex.ru](mailto:monafram@yandex.ru)



Разработан в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе



## УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА, ЗАЩИТА ПАЦИЕНТА



### СЕРТИКАН®/CERTICAN® КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Зверолimus, Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 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 ciclosporinom в форме микрозмельцки и глюкокортикостероидами.

- Трансплантация печени

Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию ciclosporinom 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 зверолимуса 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 зверолимуса должна быть уменьшена приблизительно в 2 раза по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (Чайлд-Пью класс С) доза зверолимуса должна быть уменьшена приблизительно до 1/3 по сравнению с обычной дозой.

Опыт применения зверолимуса у детей ограничен.

#### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к зверолимусу, сиролimusу 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 ciclosporина через 4,5 месяца после трансплантации почки, отмечалось улучшение почечной функции, а также повышение риска острого отторжения трансплантата в сравнении с пациентами, продолжавшими применение ciclosporина. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии циклоsporinom (сродный анти-лимфоцитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан®, ciclosporин 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 лимфов в крови. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. В подавляющем большинстве таких случаев пациенты одновременно получали ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии. У реципиентов возможно развитие протенинурии. Увеличение степени выраженности протенинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии препаратом Сертикан® у реципиентов почки, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протенинурию. Требуется снижение дозы ciclosporина при совместном использовании с зверолимусом 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 (зверолимуса и ciclosporина) в сыворотке крови, функции почек и протенинурии. 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, приводит к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Лимфоцелла – 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 грыж. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибитора кальциневрина (ИКН) может повысить риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитико-уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. На фоне применения препарата Сертикан® отмечены случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ), иногда с летальным исходом. В большинстве случаев ИБЛ развивалась 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 обратимой 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.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Следует соблюдать осторожность при совместном применении зверолимуса с препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, и обладающими узким терапевтическим индексом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении зверолимуса с рифамицином, рифабутинем 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 Зверобоем продырявленным), противоопухолевыми средствами (например, карбамазепином), фенобарбиталом, фенитоином, противогрибковыми средствами, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции (например, эфавиренц, неvirапил), эритромицином, вераланином, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, противогрибковые средства – флуконазол, блокаторы «медленных» кальцевых каналов – нифедипин, дилтиазем, ингибиторы протеза – нелфинавир, индинавир, ампренавир), окретривом и мидазоламом. 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, гиповриемидия (холестерин и триглицериды), впервые выявленный СД, гипотензия, бессонница, тревожность, головная боль, венозная тромбоз/эмболия, 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 неопластические новообразования, новообразования кожи, рвотные инфицции, спазм, панцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тахикардия, носовое кровотечение, лимфоцелла, тромбоз трансплантата почки, стоматит/язвление во рту, боль в ротовой полости, малярия, ангионевротический отек, ане, артралгия, панкреатит, протенинурия, зрительная дисфункция, некроз почечных канальцев, послеоперационная грыжа, нарушения показателей функции печени. Нечасто (0,1–1%) наблюдаются: лимфома, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит (неинфекционный), желтуха. Редко (0,01–0,1%): альвеолярный протениноз, 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 пачке. 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 пачке.

#### ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.