

## РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ В УМЕНЬШЕНИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛЕНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

© Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, Е.В. Дубова, В.В. Суворов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: vitalikkak@gmail.com – Виталий Владимирович Суворов

Статья принята к печати 02.02.2016

**Резюме.** Во время проведения операций на открытом сердце происходит нарушение барьерной функции воспаления и появление в системном кровотоке медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, что реализуется в синдроме системных проявлений воспаления (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Для предупреждения развития данного состояния или для уменьшения выраженности его осложнений наиболее эффективным является механический метод удаления медиаторов воспаления и цитокинов из крови больного. На настоящий момент проблема реализации синдрома системных проявлений воспаления после вмешательств с применением искусственного кровообращения (ИК) достаточно актуальна в силу большой частоты встречаемости его проявлений и неблагоприятных последствий [18]. Это объясняет большое количество исследований, направленных как на изучение патогенеза синдрома системных проявлений воспаления, так и на разработку новых методик борьбы с данным явлением и усовершенствование уже применяемых методик и технологий [1, 4]. Существуют различные способы редукции степени синдрома системных проявлений воспаления, но особое внимание уделяется изучению методов модифицированной ультрафильтрации и непрерывной вено-венозной гемофильтрации. Дальнейшее изучение методов ультрафильтрации у кардиохирургических пациентов при операциях на сердце с применением ИК необходимо для углубленного понимания физиологии и патофизиологии синдрома системного проявления воспаления, индуцированного проведением ИК, а также для последующей формулировки клинических рекомендаций для применения в кардиохирургической практике. В данной статье мы постарались рассмотреть наиболее значимые результаты подобных исследований.

**Ключевые слова:** модифицированная ультрафильтрация; вено-венозная гемофильтрация; синдром системных проявлений воспаления; синдром системной воспалительной реакции; SIRS.

## ROLE OF MODIFIED ULTRAFILTRATION IN REDUCE OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN CARDIAC SURGERY

© G.G. Khubulav, S.P. Marchenko, E.V. Dubova, V.V. Suvorov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: vitalikkak@gmail.com – Suvorov Vitaliy Vladimirovich

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 106–110

Accepted: 02.02.2016

**Abstract.** During open-heart surgery it is possible to disturbance of the barrier function and the appearance of inflammation in the systemic circulation of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines, which is realized in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). To prevent the development of the condition, or to reduce the severity of its complications method of mechanical removal of inflammatory mediators and cytokines from the blood of the patient is the most efficient. At the moment, the problem of implementation of the systemic inflammatory response syndrome after surgery using cardiopulmonary bypass quite relevant because of the high frequency of its manifestations and adverse effects [18]. This explains the large number of studies aimed at both the study of the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome and the development of new methods to combat this phenomenon and the improvement of already applied methods and techniques [1, 4]. There are various ways to the reduction of the degree of systemic inflammatory response syndrome, but special attention is given to the study of methods of modified ultrafiltration and continuous veno-venous hemofiltration. Further study of the application of ultrafiltration on patients undergoing cardiac surgery heart surgery with the use of bypass is necessary for understanding of the physiology and pathophysiology of systemic inflammatory response syndrome induced by the conduct of bypass, as well as for the subsequent formulation of clinical guidelines for use in cardiac surgery practice. In this article we have tried to consider the most significant results of such studies.

**Keywords:** modified ultrafiltration; continuous veno-venous hemofiltration; systemic inflammatory response syndrome; SIRS.

## ВВЕДЕНИЕ

6 мая 1953 года американский кардиохирург профессор John Heysham Gibbon впервые провел успешную операцию с использованием искусственного кровообращения (ИК) [27]. В сентябре 1957 года F. Dodril et al. из Чикаго описали развитие необратимой легочной дисфункции у пациентов, которым была выполнена успешная коррекция кардиальной патологии [11]. И на первой крупной международной конференции, посвященной внедрению ИК, было проведено секционное заседание под названием «Постперфузионная легочная дисфункция». К 1980-м годам, то есть через 25 лет после внедрения ИК, стало очевидно, что неблагоприятные эффекты ИК встречаются у каждого пациента [9, 20]. На конференции, посвященной 25-й годовщине открытия ИК, проходившей в Мейо в 1981 году, J. W. Kirklin констатировал следующее: «Ряд базовых проблем, связанных с клиническим применением искусственного кровообращения, не решен так же, как это было 25 лет назад» [9].

«Постперфузионный синдром» стал собирательным термином, включающим повреждающие проявления ИК. Классическими признаками этого синдрома являются общее увеличение проницаемости легочных капилляров (иногда интерстициальный отек легких, несмотря на низкое давление в левом предсердии), почечная дисфункция, лейкоцитоз, лихорадка, тенденция к кровоточивости и вазоконстрикция, приводящие к гемодинамическим и метаболическим нарушениям [5, 17]. Все эти проявления обусловлены контактом крови с искусственными поверхностями оксигенатора, силиконовых трубок и травматизацией клеток крови роликовыми насосами и усугубляются вынужденной гемодилюцией [17]. S. Westaby, J. W. Kirklin и R. W. Stewart установили, что именно контакт клеток крови с нефизиологичным материалом в контуре ИК запускает каскад активации системы комплемента [9]. На большой группе пациентов им удалось показать зависимость количества осложнений от степени активности системы комплемента. Авторы продемонстрировали, что анионно-cationная реакция, возникающая при нейтрализации гепарина протамином, приводит к активации системы комплемента, что клинически проявляется ухудшением гемодинамики, а иногда служит причиной катастрофически быстро развивающегося отека легких. Эта группа исследователей предложила термин «системный воспалительный ответ» для того, чтобы описать взаимодействие крови с инородным материалом контура искусственного кровообращения.

Далее S. Westaby продолжил работу в госпитале Хаммерсмит над клеточной и молекулярной ос-

новой патофизиологических механизмов развития постперфузионного синдрома. Исследования, проводимые под его руководством, посвященные идентификации высвобождаемых протеаз (эластазы) и продуктов перекисного окисления липидов, внесли дополнительную ясность в механизмы внутрилегочной секвестрации нейтрофилов. Нейтрофилы, образуя эйкозаноиды и протеазы, повреждают эндотелий легочных капилляров и активно способствуют развитию синдрома системных проявлений воспаления за счет обширного протеинолиза [30].

Потребовалось несколько десятилетий интенсивных фундаментальных и клинических исследований для выяснения основных молекулярных патологических механизмов ответных реакций организма на искусственное кровообращение. Механические повреждения и метаболические нарушения, как вызванные непосредственно операционным вмешательством, так и связанные с применением ИК, обусловливают множественные системные реакции, к которым относится нейрональная стимуляция эндокринного ответа, активация альтернативных изменений в органах и тканях, изменение соотношения белковых фракций крови и многие другие [17]. Особенное значение в каскаде патофизиологических реакций играет высвобождение большого количества медиаторов воспаления и цитокинов, которые быстро распространяются по всему организму, обеспечивая развитие системных реакций [8, 14, 24]. Нарушение барьерной функции, появление в системном кровотоке медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов представляют собой системные воспалительные эффекты, регистрируемые у кардиохирургических пациентов после ИК [2, 3, 7].

## МОДИФИЦИРОВАННАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ И НЕПРЕРЫВНАЯ ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ

Гемофильтрация, или ультрафильтрация, является методом конвективной очистки крови. Эта техника первоначально использовалась в отделениях интенсивной терапии для лечения пациентов с острой почечной недостаточностью [19]. Затем данный метод был предложен непосредственно для регуляции проявлений системного воспаления у пациентов после операций на открытом сердце [15, 29]. Кроме того, ультрафильтрация является также эффективным способом контроля объема циркулирующей крови, так как позволяет удалять избыток жидкости. Но не менее важным преимуществом данного метода является то, что он позволяет удалить из кровотока молекулы определенной величины (массы) [29]. Таким образом, представляется логичным использование гемофильтрации во время

и сразу после окончания процедуры ИК, то есть в момент, когда каскады воспалительного процесса только начинают запускаться, а медиаторы воспаления и цитокины едва вышли в системный кровоток. Теоретическая предпосылка метода такова, что если в этот период времени медиаторы воспаления будут элиминированы, станет возможным предотвращение развития синдрома системных проявлений воспаления [18, 23].

При всех методах ультрафильтрации кровь проходит через гемофильтр с мембраной, обладающей высокой проницаемостью за счет пор определенной величины. Излишняя жидкость удаляется из основного кровотока за счет градиента давления, образуя так называемый ультрафильтрат. Объем ультрафильтрации и, следовательно, степень очистки крови зависят от нескольких факторов.

Во-первых, необходим достаточный объем кровотока ( $Q_b$ ) для образования ультрафильтрата. Если  $Q_b$  недостаточен, то фильтрат будет слишком концентрирован, что уменьшит его эффективность. Стандартный диапазон  $Q_b$  для адекватной работы фильтра составляет 150–300 мл/мин [26].

Во-вторых, для эффективной ультрафильтрации требуется фильтр с большой поверхностью и крупными порами в мемbrane. Что касается устранения воспалительных медиаторов, то надо иметь в виду, что большинство цитокинов имеет молекулярный вес от 17 до 53 кДа. Современные гемофильтры имеют средний размер пор около 30 кДа. Как следствие, многие провоспалительные медиаторы и цитокины могут пройти мембранный фильтр и таким образом оказываются в ультрафильтрате.

В-третьих, количество удаляемых медиаторов и цитокинов зависит от объема проходящей через фильтр жидкости. В клинической практике объем ультрафильтрации редко превышает 3–4 л/ч. Принимая во внимание эти ограничения, эффективность ультрафильтрации для удаления большого количества цитокинов ограничена. Тем не менее эти методы активно применяются и исследуются в клинической практике [28].

При модифицированной ультрафильтрации (МУФ) используется артериовенозный доступ к кровотоку. Для этого после окончания проведения ИК канюля в аорте остается на месте и используется для направления крови в гемофильтр. Таким образом кровь удаляется из корня аорты, проходит через гемофильтр, а затем возвращается в правое предсердие через венозный катетер. Такое направленное движение крови имеет логическое обоснование, поскольку при кардиохирургических операциях большинство провоспалительных медиаторов и цитокинов высвобождается в кровоток в легких и сердце.

Таким образом, в корне аорты наблюдается наибольшая концентрация этих молекул, большее их количество поступает в гемофильтр, что делает фильтрацию более эффективной.

В таком модернизированном виде данная методика была впервые применена в детской больнице в Лондоне S.K. Neik и др. в 1991 году [21]. Ультрафильтрацию проводили в течение 10 минут после завершения ИК до достижения значений гематокрита 36–42 %. Последующие исследования подтверждают удачный опыт применения МУФ в детской кардиохирургической практике [12, 22]. Во всех работах отмечалось уменьшение последствий постперфузионного синдрома за счет увеличения гематокрита, уменьшения частоты развития кровотечений и отеков. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано улучшение перфузии органов, функции сердца, гемодинамики и уменьшение случаев легочной дисфункции в постоперационном периоде [15, 25, 29].

Первое применение ультрафильтрации у взрослых пациентов было осуществлено в Швейцарии доктором J. Grunenfelder и др. в 2000 году [13]. В проспективном рандомизированном исследовании пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ) с применением ИК, проводилась модифицированная ультрафильтрация. Отмечалось снижение количества цитокинов и молекул адгезии клеток в крови, снижение в сыворотке крови уровня IL-6 и IL-8, молекул адгезии клеток.

Главным недостатком применения МУФ после ИК является отсутствие единого алгоритма, что, вероятнее всего, связано с недостаточной изученностью этой методики. Например, в некоторых исследованиях продолжительность ультрафильтрации составляет от 10 до 30 минут после ИК. Таким образом, объем проходящей через фильтр крови составлял около 1,5 л. Это может служить причиной сохранения выраженности синдрома системных проявлений воспаления в результате ограничения объема ультрафильтрации крови [6, 10]. Еще одна очевидная проблема — отсутствие достаточной информации об используемых фильтрах. Возможно, что процесс элиминации избыточного количества цитокинов зависит не только от технологии проведения МУФ, но и от материала мембранныго фильтра. На практике часто применяются полисульфоновые фильтры с порами в 20–40 кДа. Они способны удалять некоторые провоспалительные медиаторы и цитокины, но часть эффекторов SIRS через такие фильтры пройти не способны [23]. Теоретически больший размер пор должен обеспечивать лучший результат, однако не стоит забывать, что некоторые противовоспалительные медиаторы

(IL-1RA, IL-1sRI, IL-10, TNFsRp55) также способны проникать в ультрафильтрат, нивелируя таким образом эффект этой процедуры [16, 20]. В целом МУФ оказывает значимое влияние на течение постоперационного периода, уменьшая выраженность системного проявления воспаления, снижая риск кровотечения, позволяя достичь нормального уровня гемоглобина и гематокрита, стабильной гемодинамики, минимизировать гемотрансфузии.

Таким образом, применение МУФ по-прежнему является темой для научной дискуссии. Представляется перспективным изучение применения МУФ у кардиохирургических пациентов, перенесших открытые операции на сердце с использованием ИК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность патогенеза синдрома системных проявлений воспаления, индуцированного применением ИК в кардиохирургии, обосновывает необходимость поиска различных методов предупреждения осложнений и уменьшения их выраженности. Наиболее перспективным и эффективным является механический метод удаления медиаторов воспаления и цитокинов из крови больного. Эффективность применения такого метода напрямую зависит от времени начала элиминации этих соединений из крови пациента. Кроме того, большей эффективности можно достичь, применяя непрерывный вено-венозный способ ультрафильтрации. Несмотря на то что метод ультрафильтрации был внедрен в кардиохирургическую практику относительно недавно, уже имеется значительное количество исследований, посвященных данному методу, что говорит о его эффективности и значимости для клинической практики [5, 12, 23, 25].

Дальнейшее изучение методов ультрафильтрации у кардиохирургических пациентов при операциях на сердце с применением ИК необходимо для углубленного понимания физиологии и патофизиологии синдрома системного проявления воспаления, индуцированного проведением ИК, а также для последующей формулировки клинических рекомендаций для применения в кардиохирургической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанова В.Н., Мерунко А.А., Ковалев И.А. Влияние модифицированной ультрафильтрации на интенсивность перекисного окисления липидо // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 97. [Kirsanova VN, Merunko AA, Kovalev IA. Effect of modified ultrafiltration on lipid peroxidation. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;(2):97. (In Russ).]
2. Осипов В.П. Основы искусственного кровообращения. – М.: Медицина, 1976. [Osipov VP. Fundamentals of cardiopulmonary bypass. Moscow: Medicine; 1976. (In Russ).]
3. Свирко Ю.С., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Мерунко А.А. Влияние метода ультрафильтрации на показатели системы гемостаза в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2000. – № 1–2. – С. 53–6. [Svirko YS, Podoksenov UK, Shipulin VM, Merunko AA. The impact on the performance of the method ultrafiltration system hemostasis in cardiac surgery. *Pathology of the Circulatory and Cardiac Surgery*. 2000;(1-2):53-6. (In Russ).]
4. Шипулин В.М., Мерунко А.А. Ультрафильтрация крови в детской кардиохирургии. – Томск: СТТ, 2002. – С. 100–34. [Shipulin VM, Merunko AA. Ultrafiltration of the blood in pediatric cardiac surgery. Tomsk: STT; 2002:100-34. (In Russ).]
5. Bennett MJ, Rajakaruna C, Bazerbashi S, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(6):760-4. doi: 10.1093/icvts/ivt057.
6. Boga M, Islamoglu F, Badak I, et al. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2000;15(2):143-50. doi: 10.1177/026765910001500209.
7. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992;268(24):3452-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490240060037.
8. Busbridge NJ, Grossman AB. Stress and the single cytokine: interleukin modulation of the pituitary-adrenal axis. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;82(2-3):209-14. doi: 10.1016/0303-7207(91)90021-j.
9. Chenoweth DE, Steven W, Cooper BA, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*. 1981;304(9):497-503. doi: 10.1056/nejm198102263040901.
10. Despotis GJ, Levine V, Filos KS, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass: the effect on anti-Xa and anti-IIa heparin activity. *Anesth Analg*. 1997;84 (3):479-483. doi: 10.1097/00000539-199703000-00002.
11. Dodrill FD, Hill E, Gerish RA. Some physiologic aspects of the artificial heart problem. *J Thorac Surg*. 1952;24:134-50.
12. Golab HD, Kissler J, de Jong PL, et al. Clinical outcome and blood transfusion after infant cardiac surgery with a routine use of conventional ultrafiltration. *Perfusion*. 2014;30(4):323-1. doi: 10.1177/0267659114546946.
13. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass with-

- out clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(1):77-83. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00355-3.
14. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today.* 1990; 11(12): 443-9. doi: 10.1016/0167-5699(90)90173-7.
  15. Jaaly E, Zakkar M, Fiorentino F, Angelini GD. Pulmonary protection strategies in cardiac surgery: are we making any progress? *Oxid Med Cell Longev.* 2015. Published online.
  16. Kluczewski G, Gierek D, Kaczmarcza A, et al. Continuous veno-venous haemofiltration in adult intensive therapy. *Anesteziol Intens Ter.* 2011; 43(2):80-4.
  17. Clive LR, Brown JR, Fitzgerald D, et al. Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: a critical review of the evidence base. *J Extra Corpor Technol.* 2014, September; 46(3):197-211.
  18. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, et al. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation.* 2001;104 (12 Suppl 1):253-9. doi: 10.1161/hc37t1.094931.
  19. Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med.* 2013; 3(3):178-99.
  20. Miyamoto T, Yoshimoto A, Tatsu K, et al. Zero mortality of continuous veno-venous hemodiafiltration with pmma hemofilter after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(4):352-5. doi: 10.5761/atcs.oa.10.01584.
  21. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion.* 1991;6(1):41-50. doi: 10.1177/026765919100600106.
  22. Naik SK, Balaji S, Elliott MJ. Modification ultrafiltration improves hemodynamics after cardiopulmonary bypass in children. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:37A.
  23. Papadopoulos N, Bakhtiari F, Grün V, et al. The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion.* 2013;28(4):306-14. doi: 10.1177/0267659113478450.
  24. Pullicino EA, Carli F, Poole S, et al. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res.* 1990;9(2):231-8.
  25. Ricci Z, Polito A, Netto R, et al. Assessment of modified ultrafiltration hemodynamic impact by pressure recording analytical method during pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):390-5. doi: org/10.1097/pcc.0b013e31828a7113.
  26. Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs.* 2002;25(8):733-47.
  27. Shumacker HB, Jr. John Heysham Gibbon, jr (1903–1973). Washington D.C.: NAS; 1982.
  28. Torina AG, Petrucci O, Oliveira PP, et al. The effects of modified ultrafiltration on pulmonary function and transfusion requirements in patients underwent coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(1):59-65. doi: 10.1590/S0102-76382010000100014.
  29. Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KA, et al. Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(3):663-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.012.
  30. Westaby S. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax.* 1983;38(5):321-5. doi: 10.1136/thx.38.5.321.

#### ◆ Информация об авторах

**Геннадий Григорьевич Хубулава** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.  
E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

**Сергей Павлович Марченко** – д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.  
E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

**Виталий Владимирович Суворов** – ассистент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: vitalikkakrak@gmail.com.

**Екатерина Викторовна Дубова** – ординатор, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.  
E-mail: katrin@dr.com.

**Gennadiy G. Khubulava** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

**Sergey P. Marchenko** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

**Vitaliy V. Suvorov** – Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: vitalikkakrak@gmail.com.

**Ekaterina V. Dubova** – Resident doctor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: katrin@dr.com.