ISSN 2074-0506

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Ежеквартальный
научно-практический
журнал

в номере:

Актуальные вопросы органного донорства. Введение

Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации печени

4’13

Эраксис

Меняет стандарты терапии инвазивного кандидоза

- **Достоверное превосходство над флуконазолом в терапии инвазивной кандидозной инфекции[2,3]**
- **Положительная разница в выживаемости vs. флуконазол у пациентов с инвазивным кандидозом[3]**
- **Отсутствие известных лекарственных взаимодействий, требующих коррекция дозы[1]**
- **Не требуется коррекция дозы в зависимости от функции печени[1]**

Краткая информация по применению препарата ЭРАКСИС

Международное непатентованное название: Анидулафунгин. **Фармакотерапевтическая группа:** Противогрибковый препарат системного применения. **Фармакологические свойства:** Анидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, селективно ингибирует 1,3-ß-D- гликан-синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*. **Показания к применению:** Инвазивный кандидоз, включая кандидемию; Кандидоз пищевода. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата. Повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, к каспофунгину). **С осторожностью:** Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза. **Способ применения и дозы:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. *Инвазивный кандидоз, включая кандидемию:* в первые сутки однократно 200 мг, далее по 100 мг/сут. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя. *Кандидоз пищевода:* в первые сутки однократно 100 мг, далее по 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. Коррекция дозы у пациентов с любой степенью печеночной и почечной недостаточности не требуется. **Побочное действие:** По данным клинических исследований, нежелательные явления были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку и гипотензию. Эти явления могут быть минимизированы путем внутривенного введения анидулафунгина со скоростью, не превышающей 1,1 мг/мин. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P_{450}. При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий с циклоспорином, вориконазолом, такролимусом, рифампицином, а также с любыми другими лекарственными препаратами. **Форма выпуска:** Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг. **Срок годности:** Лиофилизат – 3 года. Восстановленный раствор – не более 1 часа. Раствор для инфузий – не более 24 часов.

Полная информация по препарату Эраксис содержится в инструкции по медицинскому применению.[1]

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис, ЛП 001066-26.06.13. **2.** Glockner A, Steinbach A, Vahreschild JJ, Cornely OA. Mycoses. 2009;52(6):476-486. **3.** Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al; N Engl J Med. 2007;356(24):2472-2482.

Pfizer

Представительство Корпорации
«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Эраксис
(анидулафунгин в/в)
Эффективность без ограничений

WRUERXAD13002

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»

Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
чл.-кор. РАМН **М.Ш. Хубутия** *(Москва)*

Заместители главного редактора
проф., д-р мед. наук **С.Л. Дземешкевич** *(Москва)*
д-р мед. наук **С.А. Кабанова** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **А.В. Чжао** *(Москва)*

Ответственный секретарь
д-р мед. наук **С.В. Журавель** *(Москва)*

Зав. редакцией
К.В. Вакушина *(Москва)*

EDITOR-IN-CHIEF
Cor. Member RAMS **M.Sh. Khubutia** *(Moscow)*

Deputy Editors-in-Chief
Prof. **S.L. Dzemeshkevich**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
S.A. Kabanova, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **A.V. Chzhao**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*

Executive Secretary
S.V. Zhuravel, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*

Managing Editor
K.V. Vakushina *(Moscow)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
д-р мед. наук **И.В. Александрова** *(Москва)*
канд. мед. наук **О.И. Андрейцева** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **Э.М. Балакирев** *(Москва)*
д-р мед. наук **В.Л. Виноградов** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **И.Е. Галанкина** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **Э.Ф. Ким** *(Москва)*
канд. мед. наук **К.Н. Луцык** *(Москва)*
канд. мед. наук **М.Г. Минина** *(Москва)*
канд. мед. наук **Э.И. Первакова** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **С.В. Смирнов** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **В.В. Соколов** *(Москва)*
д-р мед. наук **А.А. Темнов** *(Москва)*
канд. мед. наук **А.О. Чугунов** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **В.Б. Хватов** *(Москва)*
канд. мед. наук **Е.А. Тарабрин** *(Москва)*
канд. мед. наук **А.В. Пинчук** *(Москва)*

EDITORIAL STAFF
I.V. Aleksandrova, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
O.I. Andreitseva, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **E.M. Balakirev**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
V.L. Vinogradov, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **I.E. Galankina**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **E.F. Kim**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
K.N. Lutsyk, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
M.G. Minina, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
E.I. Pervakova, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **S.V. Smirnov**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **V.V. Sokolov**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
A.A. Temnov, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
A.O. Chugunov, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **V.B. Khvatov**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
E.A. Tarabrin, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
A.V. Pinchuk, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
акад. РАН и РАМН **Л.А. Бокерия** *(Москва)*
чл.-кор. РАМН **Э.И. Гальперин** *(Москва)*
акад. РАМН **С.В. Готье** *(Москва)*
чл.-кор. РАМН **Д.А. Гранов** *(Санкт-Петербург)*
акад. РАН и РАМН **М.И. Давыдов** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **М.М. Каабак** *(Москва)*
чл.-кор. РАМН **И.Д. Кирпатовский** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **Я.Г. Мойсюк** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **Н.А. Томилина** *(Москва)*

EDITORIAL BOARD
Acad. RAS and RAMS **L.A. Bockeria** *(Moscow)*
Cor. Member RAMS **E.I. Galperin** *(Moscow)*
Acad. RAMS **S.V. Gautier** *(Moscow)*
Cor. Member RAMS **D.A. Granov** *(Saint Petersburg)*
Acad. RAS and RAMS **M.I. Davydov** *(Moscow)*
Prof. **M.M. Kaabak**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
Cor. Member RAMS **I.D. Kirpatovsky** *(Moscow)*
Prof. **Ya.G. Moisyuk**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
Prof. **N.A. Tomilina**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
проф., д-р мед. наук **Ю.С. Гольдфарб** *(Москва)*
канд. мед. наук **П.М. Богопольский** *(Москва)*
канд. пед. наук **Е.Е. Лукьянова** *(Москва)*

SCIENTIFICEDITORS
Prof. **Yu.S. Goldfarb**, *Dr. Med. Sci. (Moscow)*
P.M. Bogopolsky, *Cand. Med. Sci. (Moscow)*
E.E. Lukyanova, *Cand. Ped. Sci. (Moscow)*

Адрес редакции:
129090, Москва,
Б. Сухаревская пл. 3, корп. 1.
Тел./Факс:+7 (495) 621-01-83
E-mail: transplantolog.org@mail.ru
www.transplantolog.org

Размещение рекламы
+7 (495) 625-41-75

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

ПИ № ФС77-52997 от 01 марта 2013

Индекс в каталоге ОАО Агентства «Роспечать» 70014

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Трансплантология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

4 '13

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции 4

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ

В.А. Гуляев, М.С. Новрузбеков, А.О. Чугунов, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, О.Д. Олисов, В.В. Киселев
Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации печени 6

А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Р.В. Сторожев, А.Г. Балкаров, И.В. Дмитриев, Э.М. Балакирев
Опыт применения адваграфа после трансплантации почки в НИИ СП им Н.В. Склифосовского 10

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ

В.Л. Виноградов
Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция 15

Jodie M. Fink, Tiffany Buda, Deanna Hartman, Kristin Ludrovsky, Jennifer Reese, Dave Pelegrin, Eileen Hsich, Nicholas Smedira, David O. Taylor, Randall C. Starling
Руководство по пересадке сердца у взрослых, 2008–2011 24

B.L. Kasiske, M.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig, H. Ekberg, C.A. Garvey, M.D. Green, V. Jha, M.A. Josephson, B.A. Kiberd, H.A. Kreis, R.A. McDonald, J.M. Newmann, G.T. Obrador, F.G. Vincenti, M. Cheung, A. Earley, G. Raman, S. Abariga, M. Wagner, E.M. Balk
Практическое клиническое руководство *KDIGO* по ведению пациентов после трансплантации почки 38

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

С.П. Глянцев
ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. Часть II. Становление экспериментатора (1916–1947). В Московском пушно-меховом институте (1946–1947) 43

CONTENTS

Editorial 4

ASPECTS OF THE PROBLEM

V.A. Gulyaev, M.S. Novruzbekov, A.O. Chugunov, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, O.D. Olisov, V.V. Kiselev
Risk factors for infectious complications after liver transplantation 6

A.V. Pinchuk, N.V. Shmarina, R.V. Storojev, A.G. Balkarov, I.V. Dmitriev, E.M. Balakirev
Experience of using advagraf after kidney transplantation in the Sklifosofsky Research Institute for Emergency Medicine 10

REVIEW ARTICLES AND LECTURES

V.L. Vinogradov
Actual issues of organ donation. Introduction. The lecture 15

Jodie M. Fink, Tiffany Buda, Deanna Hartman, Kristin Ludrovsky, Jennifer Reese, Dave Pelegrin, Eileen Hsich, Nicholas Smedira, David O. Taylor, Randall C. Starling
Heart transplant manual for adults 2008–2011 24

B.L. Kasiske, M.G. Zeier, J.R. Chapman, J.C. Craig, H. Ekberg, C.A. Garvey, M.D. Green, V. Jha, M.A. Josephson, B.A. Kiberd, H.A. Kreis, R.A. McDonald, J.M. Newmann, G.T. Obrador, F.G. Vincenti, M. Cheung, A. Earley, G. Raman, S. Abariga, M. Wagner, E.M. Balk
KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients 38

HISTORY OF MEDICINE

S.P. Glyantsev
Phenomenon of Demikhov Part II. Emergence of the experimenter (1916-1947). In the Moscow Fur Institute (1946–1947) 43

Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию очередной номер журнала «Трансплантология». В этом номере журнала мы начинаем цикл лекций о донорстве, цель которых – привлечь внимание к этой проблеме, обсудить важные вопросы, сообща найти алгоритм решения, который позволит развиваться органному донорству в России. Развитие трансплантологии происходит и в соответствии с донорским ресурсом, а реальная потребность в донорских органах значительно его превышает. Стоит разработать системы финансирования этого вида высокотехнологичной медицинской помощи.

По данным Регистра Российского трансплантационного общества, в 2012 г. число эффективных доноров составило 2,9 на 1 млн. населения, что в разы меньше, чем в развитых европейских странах. При этом показатель донорской активности даже снижается, хотя показатель трансплантационной активности сохранился на уровне последних лет, благодаря увеличению числа доноров с диагнозом смерти мозга и мультиорганных изъятий, а также среднего количества органов, полученных от одного донора.

Публикации, касающиеся проблем органного донорства, составляют малую толику от общего числа «трансплантационных публикаций», изданных отечественными журналами «Вестник трансплантологии» и «Трансплантология», тезисов съездов и конференций трансплантологов.

Мы привлекаем ведущих специалистов в этой области для освещения основных вопросов органного донорства.

Искренне надеемся, что представленные материалы помогут клиницистам нашей страны проанализировать собственные результаты, позволят с успехом внедрить передовые высокотехнологичные методы лечения в свою повседневную практику и в целом улучшить результаты трансплантации.

Подробности на сайте http://www.transplantolog.org

С уважением, главный редактор
журнала «Трансплантология»,
президент МОООТ,
член-корреспондент РАМН
профессор

М.Ш. Хубутия

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г. МОСКВЫ
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
Межрегиональная общественная организация
«Общество трансплантологов»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас и Ваших коллег принять участие в **5-й научно-практической конференции** Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов».

В рамках мероприятия будет организована выставка продукции фармацевтических компаний и медицинского оборудования. На конференцию будут приглашены ведущие специалисты России, СНГ и зарубежных стран.

8 апреля 2014 года, 5-я конференция «Московская трансплантология»

Место проведения: г. Москва, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Б. Сухаревская пл., д. 3., корп. 1, подъезд № 5.

Организатор – Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов» (МОООТ).

При участии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы.

В рамках конференции планируются:

пленарное заседание, посвященное будущему развитию трансплантологии как науки и решению сегодняшних актуальных проблем;

- новое в иммуносупрессивной терапии пациентов после пересадки органов;
- дженерики имунносупрессоров в России. Результаты применения;
- иммунотолерантность.

«круглый стол» «Новый закон о донорстве органов 2015 г.: готово ли к нему наше общество?» с интерактивной дискуссией по обсуждению нового законопроекта «О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации (пересадке)» и его влияние на развитие трансплантологии в России при участии министерств и ведомств, общественных организаций, зарубежных специалистов, средств массовой информации;

церемония награждения за лучшие статьи в журнале «Трансплантология» за 2013 г.

К конференции запланирован выход **1/2014 номера журнала «Трансплантология».**

В 2/2014 номере журнала «Трансплантология» будут размещены итоговые материалы конференции, результаты обсуждения на «круглом столе» с интерактивной дискуссией, доклады конференции в виде научных статей.

Программа конференции и регистрация участников будут доступны на сайте МОООТ www.transplantolog.org.

Также на сайте размещен для ознакомления проект Федерального закона «О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации (пересадке)».

По всем вопросам обращайтесь в оргкомитет конференции:
Тел.: +7 (495) 625–41–75, +7 (495) 621–39–77, +7 (495) 621–01–83.
E-mail: transplantolog.org@mail.ru

Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации печени

В.А. Гуляев, М.С. Новрузбеков, А.О. Чугунов, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, О.Д. Олисов, В.В. Киселев

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»

Контакты: Гуляев Владимир Алексеевич, vgulyaev-8@yandex.ru

Цель исследования: определить факторы риска возникновения инфекционных осложнений у пациентов после ортотопической трансплантации печени.

Материал: ретроспективный анализ результатов 215 трансплантаций печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Результаты: установленными достоверными факторами риска возникновения инфекционно-септических осложнений после трансплантации печени признаны кровотечение из варикозных вен пищевода, наличие резистентного асцита, длительная холодовая ишемия, тяжелое реперфузионное повреждение трансплантата, гипербилирубинемия, а также ряд сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: трансплантация печени, факторы риска, инфекционные осложнения.

Risk factors for infectious complications after liver transplantation

V.A. Gulyaev, M.S. Novruzbekov, A.O. Chugunov, N.K. Kuznetsova, S.V. Zhuravel, O.D. Olisov, V.V. Kiselev

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department

Objective: To determine risk factors for infection in patients after orthotopic liver transplantation.

Material: Retrospective analysis of 215 liver transplantations in the Sklifosofsky Research Institute for Emergency Medicine.

Results: Bleeding from esophageal varices, the presence of refractory ascites, prolonged cold ischemia, reperfusion injury, severe graft, hyperbilirubinemia, as well as a number of comorbidities were found as established reliable risk factors for infectious and septic complications after liver transplantation.

Key words: liver transplantation, risk factors, infectious complications.

Инфекционно-септические осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), существенно осложняют течение послеоперационного периода и служат одной из основных причин неблагоприятного исхода. Наиболее часто входными воротами инфекции являются брюшная полость, центральный венозный катетер, послеоперационная рана, дыхательные и мочеполовые пути. Как правило, большинство осложнений развивается в первые 2 мес после операции, т.е. в период наиболее агрессивного режима иммуносупрессивной терапии. К факторам, влияющим на восприимчивость пациента к инфекции после трансплантации печени, также следует отнести вирулентность микроорганизмов, длительность и схему антибактериальной профилактики [1–6].

Согласно данным литературы, риск возникновения инфекционно-септических осложнений в посттрансплантационном периоде возрастает при остром клеточном отторжении, фульминантной печеночной недостаточности, высоких показателях сывороточного билирубина, гепаторенальном синдроме, длительном и травматичном оперативном вмешательстве [4, 7]. Продолжительность стационарного лечения также относится к неблагоприятным в прогностическом отношении факторам, связанным с возникновением инфек-

ционных осложнений: установлено, что частота инфекционных проблем тем меньше, чем меньше сроки пребывания пациента в реанимационном отделении [8].

Вместе с тем, на наш взгляд, перечень указанных факторов, участвующих в возникновении инфекционных осложнений после ОТП не является исчерпывающим, а общие принципы профилактики и лечения этих осложнений к настоящему времени не выработаны.

Цель исследования

Определить факторы риска развития инфекционных осложнений на ранних сроках после ОТП, уточнить возможные пути улучшения послеоперационных результатов.

Материал и методы

В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов 215 ОТП, изученных с позиции диагностики и лечения инфекционно-септических осложнений.

Всем реципиентам перед операцией выполняли селективную деконтаминацию кишечника гентамицином 160 мг и флуконазолом 150 мг перорально. В раннем послеоперационном периоде всем больным проводили профилактическую антибактериальную и противогрибковую терапию.

Бактериологическое исследование мочи, фрагментов дренажей, катетеров, мокроты, отделяемого раневой поверхности также выполняли всем трансплантированным пациентам. В случае проявлении признаков инфекционного процесса (при температуре тела выше 38,0°С) исследовали кровь на бактериальную и грибковую флору.

Рентгенографию органов грудной клетки и УЗ-исследование брюшной и плевральных полостей выполняли ежедневно в течение недели после операции. Компьютерную и магнитно-резонансную томографию, инвазивные процедуры (чрескожная пункция под УЗ-контролем, биопсия печени, ретроградная холангиопанкреатография, бронхоскопия) проводили при наличии клинических показаний.

С целью ретроспективной оценки влияния сопутствующих заболеваний и интраоперационных показателей на развитие бактериальных осложнений были сформированы две группы больных. В 1-ю группу вошли пациенты с эпизодами инфекционных осложнений (n=93), во 2-ю группу включили больных без инфекционных осложнений (n=122).

Результаты

Как показал ретроспективный анализ, присутствие асцита, сахарного диабета, наличие в анамнезе предшествующих операций на брюшной полости и кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также выраженная билирубинемия достоверно увеличивали частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде ($p \leq 0{,}001$). В то же время наличие тромбоза в бассейне воротной вены, первичные злокачественные новообразования печени и гепаторенальный синдром достоверно не влияли на рост количества инфекционных осложнений (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие заболевания и инфекционные осложнения у реципиентов после ортотопической трансплантации печени

Характеристика сопутствующего заболевания	Группа 1-я, n=93		Группа 2-я, n=122		t	P
	абс.	$M \pm m$, %	абс.	$M \pm m$, %		
Сахарный диабет	19	20,7±2,2	10	10,5±2,3	3,2	≤0,001
Гепаторенальный синдром	18	19,6±2,3	18	18±1,6	0,57	≥0,1
Асцит	22	22,8±2	11	14,3±1,9	3	≤0,001
Предшествующие операции на брюшной полости	16	17,4±2,4	9	6,8±3	2,7	≤0,001
Кровотечение из вен пищевода	16	17,4±2,4	8	6±3,1	2,8	≤0,001
Злокачественные новообразования	14	14,1±2,7	18	18,8±1,6	1,4	≥0,1
Тромбоз воротной вены	7	7,6±4,1	6	4,5±3,9	0,53	≥0,1
Билирубинемия ≥100	56	42,1±0,	36	36,9±1,3	3,2	≤0,001

При удлинении времени холодовой ишемии трансплантата свыше 480 мин частота инфекционных осложнений достоверно возрастала, в то время как длительность агепатического периода не оказывала статистически значимого влияния на возникновение инфекции после ОТП. Достоверное увеличение частоты инфекционных осложнений также отмечено при тяжелых ишемически-реперфузионных повреждениях трансплантата и применении заместительной почечной терапии. Рост количества инфекционных осложнений отмечен у больных, перенесших пульс-терапию глюкокортикоидами, направленную на купирование кризов острого клеточного отторжения, $p \leq 0{,}001$ (табл. 2).

Таблица 2. Интраоперационные показатели и инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде

Исследуемый параметр	Группа 1-я, *n*=93		Группа 2-я, *n*=122		*t*	*P*
	абс.	*M*±*m*, %	абс.	*M*±*m*, %		
Время холодовой ишемии трансплантата ≤ 8 ч	3	35,9±1,4	39	29,3±1,2	3,5	≤0,001
Время агепатического периода ≤ 80 мин	37	40,2±1,34	51	38,3±1,3	1,25	≥0,1
Кровопотеря ≤ 4000 мл во время операции	26	28,3±1,7	16	12±1	5,9	≤0,001
Тяжелые и критические реперфузионные повреждения в раннем послеоперационном периоде	25	27,2±1,8	14	10,5±2,3	5,6	≤0,001
Релапаротомия	26	28,3±1,8	5	3,8±4,38	4,5	≤0,001
Заместительная почечная терапия	47	51,1±1,1	13	9,8±2,4	15,8	≤0,001
Пульс-терапия метилпреднизолоном	21	22,8±2,1	9	6,8±3	4,4	≤0,001
Отторжение в раннем послеоперационном периоде	12	13±2,9	6	4,5±3,9	1,72	≥0,1
Билиодигестивный анастомоз	19	20,7±2,4	12	9±2,2	3,5	≤0,001

По встречаемости и локализации инфекционного процесса после ОТП пациентов распределили следующим образом: инфекция дыхательных путей – 34,7%, билиарная инфекция (холангит) – 20,7%, абдоминальная инфекция – 17,4%, инфекция мочевыводящих путей – 9,3%, раневая инфекция – 5,4%, кандидоз – 4,2%, энтероколит – 3,3% (табл. 3). Следует отметить, что среди пациентов, у которых первично определяли только одну форму инфекционного осложнения, в дальнейшем регистрировались сочетания двух очагов инфекции или более (29,3%), таких как перитонит и пневмония, холангит и раневая инфекция и др. У пациентов с инфекционными осложнениями в 30,4% наблюдали сепсис, в том числе в ближайшие дни после операции (39,2%).

Обсуждение результатов

Трансплантация печени – вмешательство, потенциально опасное с точки зрения возникновения инфекционно-септических осложнений. Основными условиями, благоприятствующими развитию тяжелой инфекции, можно считать исходно тяжелый статус реципиента и необходимость проведения постоянной иммуносупрессивной терапии, режимы которой наиболее агрессивны в первые несколько месяцев после ОТП.

Таблица 3. Характеристика инфекционных осложнений после ОТП

Характер инфекционного процесса	Источник первичной инфекции, *n*=92 (100%)		Сочетание нескольких источников инфекции, *n*=27 (29,3%)		Сепсис, *n*=28 (30,4%)	
	абс.	*M*±*m*, %	абс.	*M*±*m*, %	абс.	*M*±*m*, %
Перитонит	16	17,4±2,4	9	56,2±5,8	9	56,2±5,8
Холангит	19	20,7±2,2	9	47,4±5,8	5	26,3±8,1
Энтероколит	3	3,3±6,9	1	33,3±20,5	0	–
Пневмония	40	43,5±1,2	6	15±6,5	15	37,5±3,3
Раневая инфекция	5	5,4±4,8	2	40±34,6	0	–
Кандидоз	4	4,2±2,1	0	–	0	–

Существует совсем немного исследований, посвященных изучению факторов риска, эпидемиологии и исходам инфекционных процессов после ОТП. По мнению *Fishman* (2007), внутрибольничная инфекция в раннем послеоперационном периоде, как правило, формируется и колонизуется непосредственно перед трансплантацией, интраоперационно или после оперативного вмешательства [9]. Наше исследование подтвердило высокий уровень инфекционных осложнений (40,1%) в ближайшем послеоперационном периоде.

Развитие интраабдоминальной инфекции может быть спровоцировано наличием билиодигестивного анастомоза, контаминацией донорского органа или транслокацией кишечных бактерий [2]. Согласно нашему исследованию, наличие асцита также независимо связано с развитием интраабдоминальной инфекции. Вместе с тем в публикации *Kusne et al.* (1988) присутствие асцита перед ОТП не оказывало влияния на развитие инфекции после операции; увеличение частоты инфекций, по их мнению, было обусловлено продолжительностью хирургического вмешательства и повторной операцией [10]. У обследованных нами больных не проводили изучение микробиологического состава асцитической жидкости во время трансплантации, но это может представлять интерес для дальнейшего исследования, так как может появиться реальная возможность для прогнозирования развития последующего инфекционного осложнения.

Особая чувствительность к инфекционным заболеваниям в раннем послеоперационном периоде обусловлена сложной хирургической техникой, имплантацией органа в потенциально загрязненную абдоминальную полость и типично тяжелым

состоянием самих реципиентов перед операцией. По мнению *Arnow et al.* (1998), наиболее распространенными инфекционными осложнениями являются перитонит, абсцесс и холангит, которые составляют от 27 до 48% всех бактериальных инфекций [3]. Примерно такое же количество инфекционных осложнений, связанных с абдоминальной инфекцией, включая энтероколиты, имеется и в наших исследованиях. Следует отметить, что в последние годы наблюдается рост инфекционных осложнений, вызываемых как грамотрицательными, так и грамположительными микроорганизмами [7].

С одной стороны, снизились продолжительность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, не применяют вено-венозное шунтирование и наружное дренирование билиарного анастомоза. Несомненно, эти факторы приводят к снижению частоты осложнений, в том числе и инфекционных. С другой стороны, широкое использование низкокачественных антибактериальных препаратов, расширение критериев пригодности донорских органов для трансплантации (что обусловливает риск тяжелых ишемически-реперфузионных осложнений) служат благоприятной почвой для возникновения инфекционных осложнений.

При выбранном режиме эмпирической бактериальной терапии необходимо учитывать воздействие препаратов на всех потенциальных возбудителей инфекции, риск полирезистентных возбудителей, а выбранный режим терапии не должен способствовать селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Выводы

Ранняя инфекция после ОТП остается серьезной и, к сожалению, еще нерешенной проблемой. Необходимо постоянно сохранять высокую настороженность в отношении возникновения инфекционно-септических осложнений после пересадки паренхиматозных органов, так как, с одной стороны, иммуносупрессивная терапия ослабляет естественные механизмы защиты от инфекционных процессов, а с другой – маскирует их манифестацию. При дисфункции трансплантата необходимы дополнительные усилия, направленные на профилактику и борьбу с инфекционными осложнениями. Это поможет улучшить результаты после пересадки печени, снизить послеоперационную летальность, сократить сроки госпитализации и затраты на лечение.

Литература

1. Полухина, О.В. Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени / О.В. Полухина, Д.А. Гранов, Т.Н. Суборова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – № 4. – С. 27–32.
2. Успешная трансплантация печени пациенту в критическом состоянии / М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова, И.В. Александрова // Трансплантология. – 2013. – № 1. – С. 25–27.
3. Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation / P.M. Arnow, K.C. Zachary, J.R. Thistlethwaite, [et al.] // Transplantation. – 1998. – Vol. 65, № 11. – P. 1500–1503.
4. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors / D.L. George, P.M. Arnow, A.S. Fox, [et al.] // Rev Infect Dis. – 1991. – Vol. 13, № 3. – P. 387–396.
5. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study / C. Lumbreras, M. Lizasoain, E. Moreno, [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1992. – Vol. 39, № 4. – P. 362–365.
6. Snydman, D.R. Infection in solid organ transplantation / D.R. Snydman // Transpl Infect Dis . – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 21–28.
7. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients / J.J. Wade, N. Rolando, K. Hayllar, [et al.] // Hepatology. – 1995. – Vol. 21, № 5. – P. 1328–1336.
8. Safdar, N. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: A systematic review and meta-analysis / N. Safdar, A .Said, M.R. Lucey // Liver Transpl. - 2004. - Vol. 10, № 7. - P. 817-827.
9. Fishman, JA. Infection in solid-organ transplant recipients / J.A. Fishman // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357, № 25. – P.2601–2614.
10. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases / S. Kusne, J.S. Dummer, N .Singh, [et al.] // Medicine (Baltim). – 1988. – Vol. 67, № 2. – P. 132–143.

Опыт применения адваграфа после трансплантации почки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Р.В. Сторожев, А.Г. Балкаров, И.В. Дмитриев, Э.М. Балакирев
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»
Контакты: Шмарина Нонна Валерьевна, nonna_shm@mail.ru

Оценена эффективность адваграфа в качестве основного иммуносупрессанта у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Подтверждена хорошая переносимость препарата. Отмечены удовлетворительные показатели восстановления функции почечного трансплантата после операции. Даны рекомендации по применению адваграфа в ранние сроки после трансплантации почки, в том числе при нарушении функции желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, адваграф.

Experience of using advagraf after kidney transplantation in the Sklifosofsky Research Institute for Emergency Medicine

A.V. Pinchuk, N.V. Shmarina, R.V. Storojev, A.G. Balkarov, I.V. Dmitriev, E.M. Balakirev
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department

The efficiency of the advagraf as the main immunosuppressant in renal transplant recipients in the early postoperative period has been assessed. A good tolerability of the medicament has been confirmed. Satisfactory performance of renal graft function recovery after surgery was marked. Recommendations on the use of the advagraf in the early terms after kidney transplantation, including a condition of a violation of the gastrointestinal tract function.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, advagraf.

Введение

Одной из важнейших задач в трансплантологии является предупреждение отторжения трансплантата. Многие фармацевтические компании пытаются разработать оптимальный лекарственный препарат для подавления иммунной системы, который бы позволил найти идеальный баланс эффективности и безопасности. За последнее десятилетие было разработано немало иммуносупрессивных препаратов, часть из которых сегодня уже широко представлена в разнообразных протоколах иммуносупрессии после трансплантации почек, сердца, печени. Важным достижением последних лет является внедрение в клиническую практику отечественной медицины такролимуса (Програф®) в 2004 г. Это вещество, продуцируемое *Streptomyces tsukubaensis*, представляет собой макролид с мощным иммуносупрессивным действием. Так, этот новый ингибитор кальциневрина показал себя более эффективным в сравнении с циклоспорином [1, 2]. Клинические исследования показывают, что такролимус снижает частоту острого отторжения, включая позднее острое отторжение [3] и стероидорезистентное отторжение. Так, частота острого отторжения с применением такролимуса в стандартных схемах иммуносупрессии составляет около 19,3%, а при использовании циклоспорина – 25,8% [4]. Также в сравнении с циклоспорином при использовании такролимуса у реципиентов нефротрансплантата была отмечена более низкая частота сердечно-сосудистых осложнений [5].

В поисках более совершенного иммуносупрессивного режима был предложен препарат Адваграф® – такролимус пролонгированного действия.

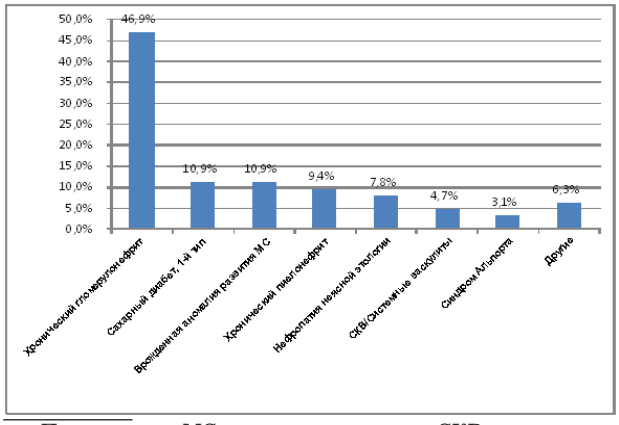
Однократный суточный прием препарата позволяет пациенту более точно соблюдать режим терапии, а уменьшение колебаний концентрации такролимуса в крови поддерживает более стабильную экспозицию и снижает частоту побочных эффектов [6, 7]. При конверсии с прографа на адваграф у пациентов со стабильной функцией почечного трансплантата в отсроченном послеоперационном периоде отмечается улучшение функции нефротрансплантата [8, 9]. Также у реципиентов с нарушением толерантности к глюкозе конверсия с прографа на адваграф приводит к увеличению секреции инсулина [10].

Цель исследования

Оценить эффективность адваграфа в качестве основного иммуносупрессанта у реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ).

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 64 реципиента ПАТ в раннем послеоперационном периоде. Мужчин было 59,4% (n=38), женщин – 40,6% (n=26); средний возраст составил 37,9±10,05 года. Всем пациентам трансплантация почки была выполнена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. В обследуемой группе у 84,4% больных (n=54) трансплантация почки была выполнена впервые, у 7,8% (n=5) – повторно, а у 7,8% (n=5) – в сочетании с панкреатодуоденальным комплексом. Заболевания, приведшие к терминальной хронической почечной недостаточности у реципиентов ПАТ, представлены на рис. 1.



Примечания: МС – мочевая система; СКВ – системная красная волчанка.

Рис. 1. Заболевания у реципиентов почечного аллотрансплантата, приведшие к терминальной хронической почечной недостаточности

Срок консервации ПАТ составил от 4,5 до 20 ч, в среднем – 10,3±4,2 ч.

Все реципиенты ПАТ получали иммуносупрессивную терапию. В качестве основного иммуносупрессанта все пациенты (100%) за 2 ч перед трансплантацией почки и далее 1 раз в сутки получали адваграф (такролимус, выпускаемый компанией *ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.*). Начальная доза составляла 0,2 мг/кг/сут и в дальнейшем корректировалась с учетом концентрации такролимуса в крови. Целевая концентрация препарата в ранние сроки находилась в пределах 5–12 нг/мл. Также в стандартный протокол входили мофетила микофенолат (79,7%) или микофеноловая кислота (20,3%) и кортикостероиды (100%). В качестве индукции у 21,9% пациентов (n=14) использовали зенапакс и у 71,9% (n=46) – симулект по стандартной схеме. При развитии у реципиента острого отторжения противокризовое лечение начинали с пульс-терапии метипредом. При отсутствии эффекта после первого введения гормонов назначали поликлональные антитимоцитарные антитела (АТГАМ®) курсом в течение 14–21 сут. У большинства пациентов (n=6) лечение АТГАМом сочеталось с неоднократными процедурами плазмафереза или плазмообмена.

Для диагностики состояния и функции почечного трансплантата применяли клинико-лабораторные методы: ультразвуковую допплерографию ПАТ – ежедневно, динамическую нефросцинтиграфию – еженедельно. При отсроченной функции ПАТ для дифференциальной диагностики острого отторжения и тяжелого ишемического повреждения выполняли биопсию нефротрансплантата с последующими световым, иммуногистохимическим и электронным исследованиями. Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли методом Поппера на основе цветной реакции Яффе. Скорость клубочковой фильтрации СКФ) была рассчитана по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева) по формуле *MDRD*. Концентрацию такролимуса в крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на приборе *Architect i*2000*SR* (*Abbott*, США).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *STATISTICA* 6.0.

Результаты исследования

Эффективность адваграфа мы оценивали по частоте острого отторжения почечного трансплантата, возникшего в ранние сроки после операции, скорости нормализации содержания в

крови креатинина, азотистых шлаков и СКФ при выписке. Так, у 13 пациентов (20,3%) из обследуемой группы развилось острое отторжение ПАТ: в 11 случаях (17,2%) это было гормонорезистентное отторжение и в 2 (3,1%) – гормоночувствительное. Большинство больных, у которых развилось отторжение, были из группы высокого иммунологического риска: 3 – с повторной трансплантацией, 4 – с высокими предсуществующими антителами. Удовлетворительный эффект лечения острого отторжения отмечен у 9 пациентов (69,2%): в 2 случаях было гормоночувствительное отторжение и в 7 – гормонорезистентное. Отсутствие лечебного эффекта наблюдалось у 4 пациентов (30,8%) из группы больных с гормонорезистентным отторжением. У 2 больных, имевших высокий уровень предсуществующих антител, несмотря на начатую терапию поликлональными антителами, острое отторжение с разрывом трансплантата развилось на 3-и и 4-е послеоперационные сутки, им была выполнена нефротрансплантатэктомия. У 2 других пациентов на фоне отсроченной функции ПАТ на 5-е послеоперационные сутки диагностировано развитие острого прогрессирующего отторжения. Пациенты получали длительную терапию АТГАМом и плазмаферезом, проведенное противокризовое лечение оказалось неэффективным, трансплантаты были удалены. В одном случае отмечено осложнение – развитие флегмоны ложа трансплантата.

Отсроченная функция нефротрансплантата, вызванная тяжелым ишемическим повреждением ПАТ, выявлена в 20,3% (n=13).

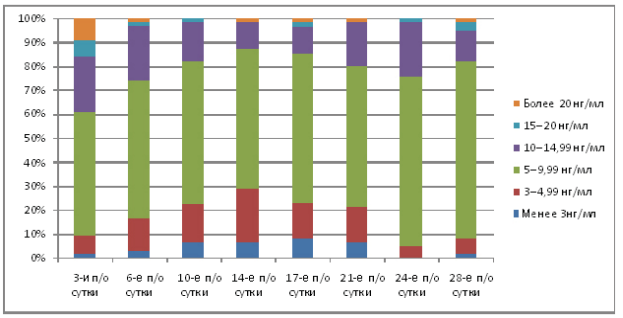
Первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ) наблюдался у 2 пациентов (3,1%). В одном случае ПНФТ был обусловлен необратимым ишемическим повреждением органа, а в другом развился вследствие венозного тромбоза ПАТ. Обоим реципиентам в срочном порядке были выполнены заменные ретрансплантации на 17-е и 3-и сут соответственно после первой трансплантации почки.

Летальных случаев не было.

Нормализация креатинина крови у реципиентов почечного трансплантата, получающих адваграф, в среднем наступала на 13-е послеоперационные сутки (при разбросе от 1 до 47 сут). Показатели креатинина и мочевины крови при выписке составили 127,7±33,36 и 9,5±3,55 ммоль/л соответственно. Средняя СКФ на момент выписки была равна 70,2±26,9 мл/мин.

Практически все пациенты (98,4%) переносили препарат удовлетворительно. Лишь у одного пациента (1,6%) на фоне приема адваграфа на 14-е сут развился острый психоз при терапевтической концентрация такролимуса в крови (12,2 нг/мл на 3-и послеоперационные сутки). В связи с проявлениями острой нейротоксичности доза адваграфа была снижена и базовая концентрация такролимуса в крови на 14-е сут составила 4 нг/мл, однако ожидаемого улучшения состояния пациента не наблюдалось, в связи с чем была выполнена успешная конверсия иммуносупрессивной схемы на циклоспорин.

Терапевтический лекарственный мониторинг во время терапии адваграфом осуществляли по стандартному принципу с оценкой целевых значений минимальной концентрации, разработанных для прографа, т.е. проводили анализ цельной крови, взятой непосредственно перед очередным утренним приемом адваграфа (рис. 2).



Примечание: п/о – послеоперационные.

Рис. 2. Распределение пациентов (%) в зависимости от концентрации такролимуса (адваграфа)

Так, с 0 по 4-е сут наблюдали 64 больных, с 6-х по 16-е сут – 62, с 17-х по 28-е сут – 61. В группу исключенных попали 2 пациента с ранним некупируемым отторжением и пациент, переведенный на циклоспорин. У большинства больных после трансплантации почки отмечали безопасный терапевтический уровень концентрации. Так, базовый уровень такролимуса (5–15 нг/мл) в крови в ранние сроки после операции наблюдался у 69–75% реципиентов и к 28-м посттрансплантационным суткам – у 87–93%. За весь стационарный период у обследуемых пациентов были выполнены 494 исследования концентрации такролимуса в крови. У 22 больных было отмечено превышение терапевтического порога концентрации такролимуса в крови более 15 нг/мл. Преимущественно это наблюдалось при получении первых данных до проведения коррекции дозы – 10 случаев. У пациентов с высокой концентрацией такролимуса отмечали транзиторное коррелируемое повышение уровня печеночных трансаминаз, артериальную

гипертензию, нарушения сна. Из них в 12 случаях в крови была выявлена токсическая концентрация такролимуса (более 20 нг/мл). Доля пациентов с токсической экспозицией такролимуса (впервые полученная минимальная концентрация такролимуса более 20 нг/мл при применении адваграфа) составила 9,37% (n=6).

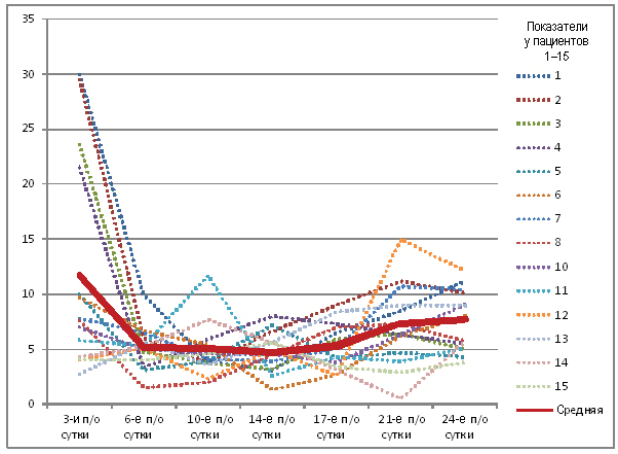
В связи с тем, что у пациентов с гормонорезистентным отторжением для лечения использовали поликлональные антитела, дозу адваграфа снижали с целью предупреждения развития неконтролируемой лейкопении. Поэтому концентрацию такролимуса у таких больных поддерживали заведомо ниже терапевтического уровня. По окончании лечения поликлональными антителами дозу адваграфа повышали до достижения терапевтической концентрации.

Однако незапланированно низкая концентрация (менее 5 нг/мл) встречалась у 15 (23,4%) пациентов (рис. 3). Из них у 4 больных впервые полученная базовая концентрация такролимуса превышала норму, у 7 была в пределах нормы, а у 4 – низкая. В среднем к 3-й нед базовая концентрация такролимуса в крови становилась достаточной. Такую динамику мы связываем с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта (диспепсические явления, медленное разрешение послеоперационного пареза) после перенесенной трансплантации у этих пациентов. Так, при оценке усредненных данных у больных этой группы можно видеть достаточную концентрацию адваграфа (11,57 нг/мл) в 1-е сут после операции с ее дальнейшим снижением к 6-м послеоперационным суткам до 5,15 нг/мл и, несмотря на повышение дозы препарата, сохраняющуюся низкую концентрацию до 17-х сут с нормализацией к 3-й нед (7,39 нг/мл).

В 2 случаях при исходно низкой базовой концентрации такролимуса было отмечено развитие острого гормонорезистентного отторжения (пациенты № 14, 15 на рис. 3 и 8, 9 на рис. 4). У одного из этих больных трансплантация почки была повторной.

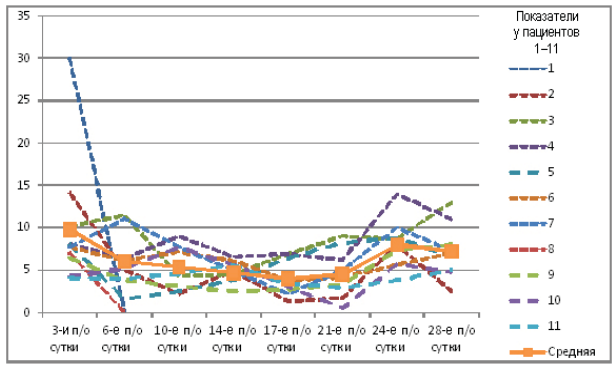
Необходимо отметить, что острое гормонорезистентное отторжение в большинстве случаев развилось у сенсибилизированных пациентов на фоне достаточной концентрации такролимуса, а в одном случае – при базовой концентрации препарата более 30 нг/мл (рис. 4).

В среднем концентрация такролимуса на фоне применения адваграфа и лечебной дозы поликлональных антител при лечении острого гормонорезистентного отторжения поддерживали на уровне



Примечание: п/о – послеоперационные.

Рис. 3. Количественные показатели базовых концентраций такролимуса у пациентов (n=15) с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта



Примечание: п/о – послеоперационные.

Рис. 4. Количественные показатели базовых концентраций такролимуса-адваграфа у пациентов (n=11) с острым гормонорезистентным отторжением почечного аллотрансплантата

4–5,5 нг/мл, по окончании лечения АТГАМом дозу увеличивали до достижения средней базовой концентрации в крови 7,8 нг/мл.

Заключение

Наш опыт использования адваграфа у пациентов после трансплантации почки позволяет сделать следующие выводы:

1. Адваграф эффективен в качестве основного иммуносупрессанта у больных после трансплантации почки. Частота развития острого отторжения нефротрансплантата у пациентов, принимавших препарат, составила 20,3%, что соответствует результатам, опубликованным в мировой литературе. При этом важно подчеркнуть, что даже у пациентов с высоким иммунологическим риском

индукционную иммуносупрессию поликлональными антилимфоцитарными антителами не проводили.

2. Отмечены удовлетворительная переносимость адваграфа в 98,4% случаев, высокий темп нормализации уровня азотемии, а также удовлетворительная СКФ на момент выписки из стационара, что свидетельствует о достаточной безопасности препарата в отношении развития нефротоксического эффекта.

3. Несмотря на удовлетворительные результаты лечения, мы, тем не менее, считаем целесообразным и желательным у пациентов с высоким иммунологическим риском проводить индукционную терапию с использованием антитимоцитарных антител. Это может способствовать дальнейшему снижению частоты острого отторжения почечного трансплантата.

Литература

1. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients; meta-analysis and meta-regression of randomized trail data / A.C. Webster, R.C. Woodroffe, R.S. Taylor [et al.] // Br. Med. J. – 2005. – Vol. 331. – P. 810–820.
2. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / под ред. С. В. Готье. – М.: Триада, 2011. – С. 30–35.
3. Kramer, B.K. Better tolerability and significantly higher freedom from acute rejection at 7 years with tacrolimus vs cyclosporin-based immunosupression in renal transplant recipients / B.K Kramer // XLVII ERA-EDTA Congress-II DgfN Congress Munich, Germany, 2010, June 25–28. – Munich, 2010. – Abst. OSu020.
4. Barratt, J. Immunosuppression for renal transplantation / J. Barratt, K. Harris, P. Topham // Oxford Desk Reference Nephrology / eds. J. Barratt, K. Harris, P. Topham. – Oxford: University press, 2009. – P. 563–564.
5. Хубутия, М.Ш. Трансплантация почки / М.Ш. Хубутия, А.В. Пинчук // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / под ред. М.Ш. Хубутия. – М.: АирАтр, 2011. – Гл.6. – С. 158–161.
6. Prograf and Advagraf Mix-up [Электронный ресурс] // ISMP Canada Safety Bulletin. – 2009. – Vol. 9, N 5. – Режим доступа: http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2009-5-PrografandAdvagrafMix-up.pdf
7. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring / D.R.J. Kuypers, P.C. Peeters, J.J. Sennesael [et al.] // Transplantanion. – 2013. – Vol.95, N.2. – P. 333–340.
8. Conversion from prograf to extended-release tacrolimus in stable kidney transplant recipients: Better renal function after 3 year follow up / G. Spagnoletti, A. Gargiulo, E. Favi [et al.] // 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation and using the Ecosystem. Vienna, 2013, 8–11 September. – Vienna, 2013. – Abst. BO158.
9. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged relase in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver and heart studies / J.P. van Hooff, R.R. Alloway, P. Trunečka, M. Mourad // Clin. Transplant. – 2011. – Vol. 25, N. 1. – P.E 1–12.
10. Effect of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus on glucose intolerance in stabil kidney transplant recipient – evaluation at 12 months / I. Shinichi, T. Tomohiro, N. Shingo [et al.] // 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation and using the Ecosystem. Vienna, 2013, 8–11 September. – Vienna, 2013. – Abst. BO189.

Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция

В.Л. Виноградов
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»
Контакты: Виктор Львович Виноградов, v.l.vinogradov@gmail.com

Дальнейшее развитие трансплантологии, несмотря на впечатляющие достиже-ния, становится все более проблематичным. Основным сдерживающим фактором ее развития как во всем мире, так и в России становится дефицит донорских органов.

Данная статья является введением в цикл обзорных статей, посвященных актуальным вопросам органного донорства.

Ключевые слова: органное донорство, трансплантация органов.

Actual issues of organ donation. Introduction. The lecture.

V.L. Vinogradov
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department

Further development of transplantation is becoming increasingly problematic despite the impressive achievements. A deficit of donor organs is becoming the main constraint factor of its development in the world and in Russia. This article is an introduction to a series of review articles on actual issues of organ donation.

Keywords: organ donation, organ transplantation..

Хотя трансплантология является относительно молодым направлением в медицине, сегодня она стала одной из самых наукоемких и динамично развивающихся медицинских технологий. Пересадка органов позволяет оказывать действенную помощь таким больным, которые прежде были обречены на неизбежную смерть или тяжелую инвалидность.

Технические аспекты эксплантации и пересадки органов уже не вызывают больших трудностей; проблемы иммунологического подбора доноров, подготовки реципиента и донора и проведение послеоперационной иммуносупрессивной терапии в настоящее время находят свои решения. Это привело к тому, что за последние 40 лет операции по пересадке органов вышли из стадии эксперимента и стали целесообразным и эффективным методом лечения, спасающим жизнь и приводящим к полной физиологической и социальной реабилитации.

Однако, достигнув впечатляющих достижений, само дальнейшее развитие трансплантологии становится все более проблематичным. Основным сдерживающим фактором ее развития как во всем мире, так и в России становится дефицит донорских органов.

В странах с развитой трансплантологической службой и хорошо налаженной организацией посмертного донорства нехватка донорских органов в первую очередь определяется увеличением числа пациентов, находящихся в Листах ожидания, при относительно стабильном уровне посмертного донорства. Графически эта ситуация отражена на рис. 1.

По данным *OPTN/UNOS* (*The Organ Procurement and Transplantation Network / United Network for Organ Sharing*), ежегодно число пациентов в США, включенных в Листы ожидания, растет на 4–6%. Каждые 10 мин в Лист кандидатов на пересадку органов добавляется 1 человек, каждый день 18 человек умирают, ожидая трансплантацию органов.

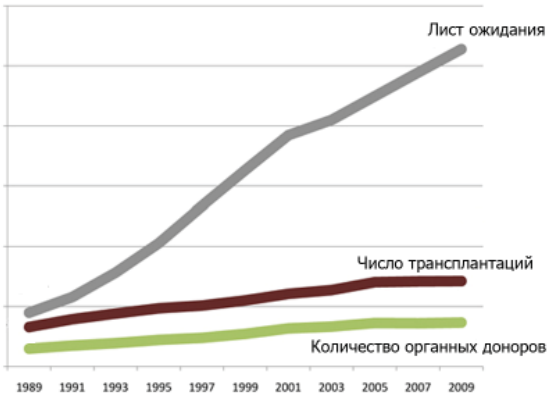


Рис. 1. Динамика в соотношении между числом органных доноров, количеством трансплантаций и пациентов, находящихся в Листах ожидания за период 1989–2009 гг.

Дефицит донорских органов приводит к увеличению времени ожидания от момента регистрации до пересадки органов. Хотя на время ожидания влияет множество факторов (возраст, ургентность ситуации, иммунологические аспекты, состояние донорского органа, политики распределения и т.д.), его усредненное значение можно увидеть в табл. 1.

Таблица 1. Средняя продолжительность нахождения пациентов в Листах ожидания, сутки

Орган	Великобритания	США
Почка	1168	1219
Печень	142	361
Сердце	253	113
Легкие	412	141

Так, если в 2000 г. в США было 72 255 потенциальных реципиентов донорских органов, то в 2010 г. их число увеличилось до 116 705 человек. На 8 октября 2013 г. в Листе ожидания состояли 120 056 пациентов, тогда как количество выполненных трансплантаций с января по июнь 2013 г. составило только 16 669.

По данным *CIHI* (*Canadian Institute for Health Information*), в Канаде за 10 лет (1998–2008) число пациентов с терминальной почечной недостаточностью увеличилось на 70%, а число ожидающих пересадку печени – на 122%. Количество трансплантаций за этот период возросло всего на 42%. При этом смертность в Листе ожидания в 2005 г. составила 6,9%, а в 2007 г. – 2,5%.

За последние годы концепция трансплантации претерпела некоторые изменения. Если раньше она рассматривалась как последний шанс для больного остаться в живых, то сейчас показания к трансплантации органов значительно расширились, и операцию стараются выполнить именно тогда, когда у больного больше шансов успешно перенести послеоперационный период.

Ситуация с обеспечением и доступностью органов для трансплантации в России в корне отличается от ситуации в развитых странах.

Число пациентов в Листах ожидания центров трансплантации в РФ в значительной степени лимитировано их трансплантационной активностью и количеством таких центров. К началу 2013 г. в России функционировали 37 центров трансплантации органов, из них только 22 осуществляют пересадку почки. В Листе ожидания трансплантации в течение 2012 г. состояли 4266 потенциальных реципиентов, а было выполнено всего 1345 трансплантаций органов. При этом показатель смертности в Листе ожидания почки составил 20,5%, печени – 11,9%, а сердца – 7,7%. Однако трансплантацию трупных органов (соответственно посмертное донорство) в РФ осуществляют только в 18 регионах из 83 с населением 69,2 млн. человек. На территории 65 регионов с населением 74 млн. донорство и трансплантацию вообще не выполняют. Поэтому не вызывает сомнения, что реальная потребность в трансплантации органов значительно выше, поскольку данные о числе пациентов, состоящих в Листе ожидания в РФ, не отражают реальную потребность в трансплантации органов. Более полное представление о числе пациентов, нуждающихся в трансплантации, можно получить при сравнении сведений в Листах ожидания РФ и в национальных Листах ожидания других стран (табл. 2).

Число эффективных доноров в 2012 г. в регионах страны, где были выполнены трансплантации трупных органов, составило 412 (5,9 донора на 1 млн. населения) и в зависимости от конкретного региона широко варьировало – от 2,0 до 9,3 на 1 млн. Если брать в расчет все население России (143,2 млн.), этот показатель становится равным 2,9 донора на 1 млн. Мировой опыт показывает возможность достижения уровня реализации донорского ресурса в 20–35 посмертных доноров на 1 млн. населения.

Однако и имеющийся донорский ресурс используют крайне неэффективно. Хотя расширяется практика констатации смерти мозга и в России увеличилась доля мультиорганных изъятий за последние 2 года, тем не менее сохраняется практика отказа от донорских органов по причинам немедицинского характера. Поэтому показатель эф-

Таблица 2. Листы ожидания в РФ и странах мира в 2011 г.

Численность населения	Страны							
	Россия	Франция	Германия	Италия	Испания	Великобритания	США	Бразилия
Население, млн.	143,2	65,1	81,8	60,8	47,2	62,3	313,1	196,7
Число кандидатов в Листе ожидания	4266	16145	11919	12934	7811	10459	121137	35278
Число кандидатов на 1 млн. населения	29,8	248	145,7	212,7	165,5	167,9	386,9	179,4

фективности применения донорских органов как среднее число донорских органов, пересаженных от одного донора, в РФ остается крайне низким и равен только 2,5, тогда как в США он составляет 4,0–4,2.

Таким образом, ресурс потенциальных посмертных доноров используется неэффективно и далеко не реализован. Это определяется, прежде всего, устаревшей формой организации посмертного органного донорства. Распоряжения местных органов исполнительной власти в области здравоохранения по вопросам органного донорства носят рекомендательный характер и не подкреплены федеральным законодательством и нормативно-правовыми актами Минздрава РФ. Идентификация и подготовка донора к эксцизии органов – это отдельная от трансплантации органов деятельность, которую выполняет персонал отделений реанимации. Комплекс мероприятий по идентификации и поддержанию жизненно важных функций у умершего человека – более сложная и трудозатратная задача, чем проведение стандартной интенсивной терапии у тяжелых больных. В настоящее время весь этот объем работы является избыточной, малопонятной, эмоциональной, часто осуждаемой (в том числе и коллегами) нагрузкой для персонала реанимационных отделений и руководителей государственных медицинских учреждений.

Основные типы доноров

Органы для трансплантации могут быть изъяты у двух основных типов доноров: посмертных (трупных, кадаверных) и живых.

Живые доноры – это люди, которые добровольно отдают орган или часть органа для трансплантации больным и не имеют противопоказаний к донорству. Первый почечный трансплантат был взят от живого однояйцового близнеца в 1954 г. Кроме одной из почек у живого донора для трансплантации можно получить часть легкого, печени, поджелудочной железы, фрагмент кишечника.

Активность использования живых доноров в различных странах варьирует. В ряде стран в силу религиозных, организационных, этических, юридических и экономических причин практически отсутствует модель трупной трансплантации, поэтому использование органов, особенно почечных трансплантатов, является альтернативой решения дефицита донорских органов. В настоящее время законодательство большинства стран разрешает только родственное живое донорство органов. Пересадки органов от живых доноров особенно активно выполняют в США (17% от всех пересадок органов), в странах Европы – 19%, и их доля имеет тенденцию к росту. Особенно высока доля живых доноров в Азии. В Японии, Индии, Пакистане, Иране и Корее доля трансплантаций от живых доноров (родственные и неродственные) составляет от 70 до 100%. В России доля родственных пересадок почек и части печени в последние годы составляет 19–23% от всего количества трансплантаций органов.

Использование живых доноров в программе трансплантологии дает целый ряд преимуществ:

- позволяет лечить большее количество больных, уменьшая время ожидания трансплантата;
- операцию проводят в плановом порядке;
- трансплантация почки возможна до начала заместительной терапии;
- режим посттрансплантационной иммуносупрессии менее агрессивен;
- выживаемость трансплантатов более длительна, чем при трансплантации от умерших.

Однако трансплантация органов от живых доноров включает в себя возможные риски и проблемы:

- медицинские;
- хирургические;
- социальные;
- финансовые;
- психологические проблемы;

· риски коммерциализации и криминализации.

Наибольшую же опасность представляет возможная недееспособность донора и в крайних случаях – опасность его смерти.

Посмертные доноры

Потенциальным посмертным донором считается любой умерший человек, который в соответствии с законодательством своей страны не высказал отказа от посмертного донорства или выразил желание стать донором и не имеет медицинских противопоказаний к донорству.

Противопоказания к данному виду донорства разделены на медицинские и немедицинские, абсолютные и относительные.

Абсолютные медицинские противопоказания в первую очередь обусловлены инфекционной безопасностью пересадки органов. На сегодняшний день в РФ нет отдельного подзаконного акта, который бы регулировал этот вопрос. Поэтому на практике отказ от посмертного донорства строится на основании Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» и Приказа Минздравсоцразвития РФ № 175н от 16 апреля 2008 г. «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364». В соответствии с этими документами абсолютными противопоказаниями к донорству крови и ее компонентов являются:

· СПИД, носительство ВИЧ-инфекции;

· сифилис, врожденный или приобретенный;

· вирусные гепатиты, положительный результат исследования на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-*HCV*-антитело);

· туберкулез, все формы;

· бруцеллез;

· сыпной тиф;

· туляремия;

· лепра;

· онкологические заболевания, кроме первичной опухоли мозга;

· бактериальный сепсис, подтвержденный клинически и лабораторно.

Поскольку инструкцию по медицинскому освидетельствованию доноров крови разрабатывали без учета потребностей трансплантологии и современных представлений о возможности или невозможности использования донорских органов, ее запрещающий характер на практике выражается ограничением пула потенциальных доноров. В мировой практике существует более гибкий подход к большинству инфекций, обнаруживаемых у потенциальных посмертных доноров.

Относительные противопоказания в большей части случаев связаны с повреждениями в результате травмы или функциональной неполноценностью того органа, который необходимо получить для трансплантации. Учитывая принцип мультиорганности, особенно при ведении доноров со смертью мозга, и увеличение числа так называемых доноров с расширенными критериями, количество относительных противопоказаний к органному донорству в последние годы значительно сократилось. Среди прочих следует отметить:

· возраст донора старше 70 лет;

· гипертоническая болезнь (ГБ) тяжелой степени;

· сахарный диабет;

· анамнез высокой степени риска (лица, ранее находившиеся в пенитенциарных учреждениях, злоупотреблявшие наркотиками, проститутки и т.п.).

Так, длительная, не подвергавшаяся терапии ГБ может быть абсолютным противопоказанием к изъятию сердца и почек (как органов-мишеней), однако это не является абсолютным противопоказанием к изъятию печени.

Все немедицинские противопоказания связаны либо с положениями действующего законодательства, либо с отношением общества к проблеме посмертного донорства органов (несовершеннолетние, отказ администрации лечебного учреждения, отказ судмедэксперта, родственный отказ). Более подробно эти проблемы мы планируем осветить в последующих лекциях.

Посмертные доноры делятся на две категории: доноры с установленным диагнозом смерти мозга и доноры с необратимой остановкой циркуляции крови в организме.

К сожалению, терминологию и аббревиатуры в отношении органного донорства нельзя назвать устоявшимися не только в России, но и за рубежом.

Так, посмертных доноров первоначально называли донорами с бьющимся сердцем (*HBD – Heart Beating Donor*) и донорами с небьющимся сердцем (*NHBD – Non Heart Beating Donor*). Иногда можно встретить термин – асистолический донор (*AD – Asistolic Donor*).

На основании решений III Общего совещания ВОЗ по вопросам органного донорства и трансплантации и Мадридской резолюции ВОЗ, при-

нятой в 2010 г., в настоящее время чаще используют термины *Donation after Brain Death* (*DBD*) и *Donation after Circulatory Death* (*DCD*). Отказ от понятия *Cardiac Death* объясняется тем, что отсутствие сердечной деятельности на современном этапе развития медицины еще не означает смерть. В литературе и законодательстве некоторых стран иногда эту категорию определяют как доноров в состоянии биологической смерти. Это определение нельзя признать правильным, так как в состоянии биологической смерти в органах происходят необратимые изменения. Такие органы не могут быть использованы для трансплантации.

***DBD*-доноры** – пациенты после констатации смерти на основании установленного диагноза смерти головного мозга, у которых продолжается проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и удается медикаментозно поддерживать сердечную деятельность. Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех функций головного мозга, регистрируемом при работающем сердце и ИВЛ.

С 1968 г. большинство стран приняли в качестве критерия смерти человека смерть его головного мозга. В СССР временная инструкция о смерти мозга была принята в 1984 г. Смерть мозга эквивалентна смерти человека. Решающим для констатации смерти мозга является сочетание факта прекращения функций всего головного мозга с доказательством необратимости этого прекращения. Выделяют следующую группу причин, приводящих к смерти мозга:

- черепно-мозговая травма;
- острое нарушение мозгового кровообращения различного генеза – как геморрагическое, так и ишемическое;
- опухоли головного мозга;
- аноксия головного мозга различного генеза.

Более подробно на диагностике, клинических проявлениях, законодательной базе, связанных со смертью мозга, и принципах ведения доноров со смертью мозга мы остановимся в соответствующих лекциях. Учитывая, что у *DBD*-доноров поддерживается газообмен за счет ИВЛ, сохранено кровообращение и имеется возможность сохранить и корригировать адекватность периферического кровотока различными способами (инфузионно-трансфузионная терапия, кардиотоническая и вазоактивная поддержка), – это оптимальные доноры всех органов и тканей. От одного *DBD*-донора при сочетании всех благоприятных условий можно получить (помимо тканей) 8 органов (две почки, печень, кишечник, поджелудочная железа, сердце, два легких). Получение органов от донора после констатации смерти мозга – сложный и весьма длительный процесс, разделенный на несколько этапов, отражающих общий подход к процессу посмертного донорства при смерти мозга. Каждому этапу соответствует тот или иной протокол действий, в котором могут принимать участие разные категории специалистов, а также терминология и специфические проблемы. Одновременно такое разделение на этапы необходимо для последующего анализа и оценки работы (рис. 2).

Процесс начинается с выявления и идентификации возможного донора. **Возможный донор** (*possible donor*) – пациент с тяжелым поражением ЦНС, отрицательной клинической картиной, несмотря на адекватно проводимое лечение, в случае смерти которого возможно рассмотрение вопроса об эксцизии органов.

На этом этапе целесообразно провести исследования с целью выявления абсолютных противопоказаний к донорству и оценки клинической картины возможной смерти мозга. При высокой вероятности смерти мозга запускается процесс, направленный на диагностику смерти мозга. На этом этапе используют термин «потенциальный донор».

Потенциальный донор (*potential donor*) – пациент без абсолютных противопоказаний к донорству, у которого начата диагностика смерти мозга или диагностирована смерть мозга.

По завершении диагностики смерти мозга констатируют смерть больного. При отсутствии запрета со стороны родственников, администрации лечебно-профилактического учреждения, судмедэксперта и решении других юридических аспектов донор переходит в категорию **«приемлемый донор»**.

С момента констатации смерти больного история болезни закрывается. Однако проведение интенсивной терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций, не прекращается, но в таком случае это носит название **«кондиционирование донора»**. По завершении всех необходимых процедур и подготовки донора к операции его доставляют в операционную. Если в ходе операции производят эксцизию хотя бы одного органа, то используют термин **«эффективный донор»** (*actual donor*). Если впоследствии от эффективного донора выполнена трансплантация хотя бы одного органа, то такой донор называется **«использованный донор»** (*utilized donor*). В некоторых странах (например, в Канаде) в отчетности учитываются только использованные доноры.

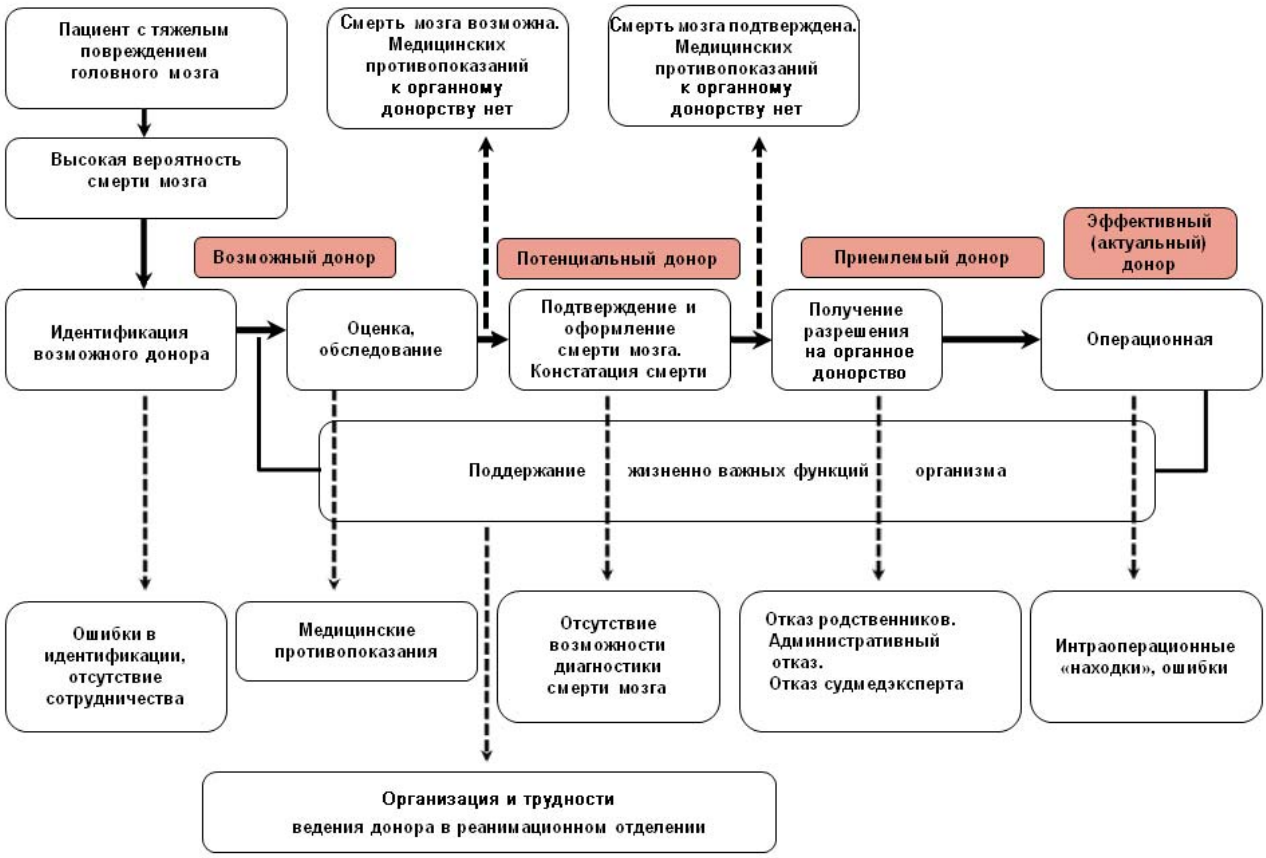


Рис. 2. Общий подход к процессу посмертного донорства при смерти мозга

К сожалению, терминологию, которую мы использовали в нашем сообщении, нельзя назвать устоявшейся не только в России, но и за рубежом. Понятия «актуальный», «реальный», «эффективный», «приемлемый» (*actual*, *eligible*, *real*, *effective*, *active*) воспринимаются как близкие между собой, что делает их использование сумбурным. Однако мы надеемся, что нам удалось донести до читателя сам принцип, отражающий общий подход к процессу организации посмертного донорства при смерти мозга. Следует подчеркнуть и следующий факт. За рубежом диагностика смерти мозга не является какой-то специфической процедурой, связанной именно с донорством. В РФ диагностику смерти мозга вне ведения *DBD*-доноров практически не осуществляют. Поэтому отечественным анестезиологам-реаниматологам протокол проведения этой процедуры малознаком и непонятен. Более того, часто приходится слышать признания о неверии в диагноз смерти мозга не только простыми врачами, но и организаторами здравоохранения того или иного ранга. Подчеркнем, что **смерть мозга – это не вопрос веры, это диагноз**. Более подробно этот вопрос будет раскрыт в последующих лекциях.

***DCD*-доноры – пациенты с необратимой остановкой циркуляции крови в организме.**

В 1933 г. в Харькове Ю.Ю. Вороной произвел первую в мире трансплантацию почки. Чрезвычайно важным был тот факт, что это было и первое использование в клинике трансплантации трупного органа. С этого момента и до 1968 г. практически все трансплантации были выполнены от *DCD*-доноров, за исключением пересадок почек между однояйцовыми близнецами. Признание смерти мозга как эквивалента смерти человека позволило получать органы от *DBD*-доноров. Это при-

вело к существенному снижению использования *DCD*-доноров, за исключением некоторых стран, таких как Швеция и Япония, где понятие «смерть мозга» принято на законодательном уровне только несколько лет назад. В нашей стране до 1984 г. отсутствовала правовая система, обеспечивающая возможность получения органов от *DBD*-доноров. В связи с этим единственным источником получения донорских органов (в этом случае только почки) были *DCD*-доноры.

Однако с середины 80-х годов нарастающий дефицит донорских органов заставил по-новому взглянуть на *DCD*-доноров как дополнительный источник донорских почек. Изменение критериев оценки *DCD*-доноров потребовало и введения соответствующей классификации. В 1995 г. в Маастрихте (Нидерланды) была принята классификация, разделившая *DCD*-доноров на четыре категории (табл. 3). В основе классификации лежит продолжительность тепловой ишемии после остановки кровообращения. Несколько позже из-за некоторой неопределенности в отношении практической роли такой классификации для I и II категорий было введено понятие альтернативной категории «неконтролируемый», а для III и IV категорий – «контролируемый». В 2000 г. сотрудниками клиники Сан Карлос (Мадрид, Испания) была введена V категория *DCD*-доноров. В эту категорию доноров вошли пациенты, у которых остановка сердечной деятельности произошла внезапно в отделении интенсивной терапии. Продолжительность тепловой ишемии органов у этой группы доноров была короче, чем у *DCD*-доноров I и II категорий. Однако в этой группе доноров перед биологической констатацией смерти отмечались длительная (до нескольких часов) нестабильность гемодинамики и даже предшествующие повторные эпизоды сердечно-легочной реанимации. Одновременно, как правило, к моменту остановки сердечной деятельности у этой группы отсутствовала бригада, производящая забор органов. В связи с этим доноры V категории были квалифицированы как «неконтролируемые» *DCD*.

В 2007 г. в г. Павиа (Италия) стартовала программа «*Alba*» («Рассвет») по развитию донорства от *DCD*. В ходе ее выполнения было предложено ввести в классификацию *DCD* VI категорию, в которую вошли пациенты, у которых остановка сердца произошла во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В отличие от других категорий *DCD*-доноров, у которых ЭКМО начинали уже после констатации смерти с целью сохранения перфузии донорских органов, у пациентов этой категории ЭКМО изначально выполняли для коррекции сердечно-легочной недостаточности; их первоначально не рассматривали в качестве потенциальных доноров, и констатация смерти по неврологическим критериям или в результате остановки сердечной деятельности была осуществлена уже на фоне проводимой ЭКМО. Учитывая тот факт, что искусственную перфузию органов поддерживали до момента констатации смерти, эта категория отнесена к «частично-контролируемым» *DCD*-донорам.

Таблица 3. Классификация *DCD* (модифицированная)

Категория	Альтернативная категория	Статус
I	Неконтролируемый	Смерть до прибытия бригады СМП, время смерти неизвестно – необратимая остановка сердца на улице
II	Неконтролируемый	Неудачная СЛР – пациенты, реанимационные мероприятия у которых начаты в ходе транспортировки или сразу после прибытия в стационар
III	Контролируемый	Ожидаемая остановка сердца в ходе *WLST* (в РФ законодательно не разрешена)
IV	Контролируемый	Остановка сердца после диагностики смерти мозга
V	Неконтролируемый	Внезапная остановка сердца у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии
VI	Частично контролируемый	Остановка сердца или смерть мозга в ходе проведения ЭКМО

Примечания: СЛР – сердечно-легочная реанимация; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; *WLST* (*Withdrawal of Life-Sustaining Therapy*) – прекращение поддержания витальных функций.

Наиболее часто для трансплантации от *DCD*-доноров используют почки как орган, наиболее приспособленный к тепловой ишемии. Однако от молодых доноров с контролируемой асистолией изымают также печень, поджелудочную железу и легкие.

Совершенствование аппаратной гипо- и нормотермической перфузии органов позволяет теперь производить диагностическое мониторирование параметров перфузии органов, управлять состоянием микроциркуляторного русла органа, удлинять время консервации, значительно снижать частоту возникновения отсроченной функции трансплантата и создавать резерв времени для поиска оптимального реципиента.

Число *DCD*-доноров и опыт работы с ними заметно различаются между отдельными странами и трансплантологическими центрами.

Искусственные органы и ксенотрансплантация

Дефицит донорских органов для трансплантации привел к поискам альтернативных вариантов органозамещения.

Развитие науки и техники, особенно в области электроники, синтеза искусственных материалов и биоинженерных технологий, позволило достичь определенных успехов и дает надежды на дальнейшие перспективы трансплантации. В начале XXI в. возникли предпосылки появления принципиально новых подходов к восстановлению функций жизненно важных органов, основанных на технологиях клеточной и тканевой хирургии.

Идеальный искусственный орган должен соответствовать следующим параметрам:

· его можно имплантировать в организм человека;

· изготовлен из легкого, прочного, обладающего высокой биологической совместимостью материала;

· долговечный, выдерживающий большие нагрузки;

· полностью моделирует функции естественного аналога.

Однако имеющиеся на сегодняшний день искусственные органы пригодны лишь для временного поддержания жизни больного.

Перспективной считается и ксенотрансплантология, т.е. использование клеток, тканей и органов от живых животных. В качестве источника органов чаще всего используют свиней. Наиболее перспективными направлениями в ксенотрансплантологии являются:

· клонирование свиней, имеющих клетки, лишенные α-1,3-галактозы, ответственной за сверхострые отторжения;

· использование культур островковых клеток плодов свиней при лечении лабильных форм сахарного диабета без применения иммуносупрессии;

· ксенотрансплантация клапанов сердца, коронарных сосудов и костей свиней.

Несмотря на активную работу исследователей, остается еще масса нерешенных проблем, основной из которых является риск переноса свиного инфекционного материала, в частности ретровирусов. Поэтому профильная Международная ассоциация *IXA* (*International Xenotransplantation Association*) и Всемирная организация здравоохранения выступают с «чрезвычайным предостережением» и призывают к выработке международных стандартов, по которым животные могут быть использованы для ксенотрансплантации, а также к проведению тестов для гарантии безопасности процедуры.

Этические и правовые вопросы донорства

С самого начала трансплантология поставила перед обществом ряд медицинских, правовых и этических проблем, большая часть из которых не разрешена до настоящего времени.

Нельзя не обратить внимание на то, что ни одно из выдающихся открытий и изобретений в медицине, таких как изобретение шприца и иглы, рентгена, общей и регионарной анестезии, открытий в микробиологии и бактериологии и даже формирование «эры антибиотиков» не сопровождалось созданием и принятием новых законодательных актов. Это свидетельствует о том, что трансплантология является не только узкоспециализированным, чисто медицинским вопросом, но и серьезной социокультурной проблемой.

Впрочем, против самой пересадки органов как таковой практически никто не возражает. Больше всего вопросов возникает вокруг донорства органов. Установление самого факта смерти, этико-правовое регулирование посмертной эксцизии органов, критерии распределения донорских органов, проблемы коммерциализации вышли за рамки медицинских проблем и вызвали самые противоречивые взгляды в обществе, требуя этического обоснования и осмысления.

В 1990 г. *A. Caplan* на одном из конгрессов по трансплантологии сказал: «Главное в трансплантации – не технология, не стоимость, а этика. Трансплантация – единственная область всей медицины, которая не может существовать без публичного участия».

Пересадка органов спасает жизнь больных. Донорский орган, независимо от того от кого он взят, от живого или умершего, является «средством трансплантационной медицины», так как он спасает жизнь. Моральный долг общества – обеспечить справедливый доступ к этому методу лечения. Нехватка органов для трансплантации – это тоже моральная проблема. Поэтому аморально отказываться от поиска донорских органов, чтобы помочь человеку. Помимо дефицита органов и финансов, существует еще одна проблема – как

сбалансировать право индивида на получение доступной медицинской помощи с правом общества быть защищенным.

Эти и многие другие вопросы и пути их решения отражены в «Стамбульской декларации о трансплантационном туризме и торговле органами» 2008 г. и «Руководящих принципах ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов», принятых 63-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2010 г. С полным текстом этих документов на русском языке можно ознакомиться на сайте Всемирной организации здравоохранения (http://www.who.int/ru/).

Литература

1. 4-я Научно-практическая конференция «Московская трансплантология»: Круглый стол // Трансплантология. – 2012. – № 4. – С. 5–11.
2. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления / С.Ф. Багненко, Ю.С. Полушина, Я.Г. Мойсюк [и др.] // Трансплантология. – 2011. – № 2–3. – С. 10–22.
3. Готье, С.В. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение Регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, О.С. Ибрагимова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 3. – С. 6–15.
4. Готье, С.В. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. I сообщение Регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье. Я.Г. Мойсюк, О.С. Ибрагимова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – № 3. – С. 8–16.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году IV сообщение Регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – № 3. – С. 6–18.
6. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006-2010 годах. III сообщение Регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков, О.С. Ибрагимова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – № 2. – С. 6–20.
7. Донорство органов для трансплантации: правовые, организационные и этические аспекты // Трансплантология: итоги и перспективы. Т. IV. 2012 г. / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада, 2013. – С. 41–52.
8. Маниалик, М. Трансплантационная координация как самодостаточный и эффективный инструмент развития органного донорства / М. Маниалик (Испания) // Трансплантология. – 2011. – № 1. – С. 68–71.
9. Минина, М.Г. Причины неэффективного развития органного донорства / М.Г. Минина // Трансплантология. – 2011. – № 1. – С. 71–74.
10. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение Регистра Российского трансплантологического общества // Трансплантология: итоги и перспективы. Т. IV. 2012 г. / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада, 2013. – С. 7–28.
11. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации) // Трансплантология: итоги и перспективы. Т. IV. 2012 г. / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада, 2013. – С. 29–40.
12. Розенталь, Р. Получение органов, тканей и клеток для трансплантации / Р. Розенталь. – Рига: Nacionalais apgads, 2005. – 240 с.
13. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутия. – М.: АирАтр, 2011. – 424 с.
14. К вопросу классификации доноров с небьющимся сердцем / М.Ш. Хубутия, В.Л. Виноградов, В.А. Гуляев, А.В. Прокудин // Трансплантология. – 2012. – № 3. – С. 22–25.
15. Organ Donation and Transplantation after Cardiac Death / eds. D. Talbot, A. D'Alessandro. – Oxford: Oxford University Press, 2009. – 322 p.
16. Organ Donation: Opportunities for Action // eds. J.F. Childress, C.T. Liverman. – Washington, DC: The National Academies Press, 2006. – 375 p.
17. Transplant Coordination Manual // ed. R. Valero. – 2nd ed. - Barcelona: TPM, 2007. – 511 p.

Руководство по пересадке сердца у взрослых 2008–2011

Jodie M. Fink, Tiffany Buda, Deanna Hartman, Kristin Ludrovsky, Jennifer Reese, Dave Pelegrin, Eileen Hsich, Nicholas Smedira, David O. Taylor, Randall C. Starling
Клиника Кливленда

Перевод с английского ***Е.В. Левченко****,*
научные редакторы ***М.Ш. Хубутия, В.В. Соколов, Ю.С. Гольдфарб***

Критерии отбора пациентов для пересадки сердца

Все пациенты, которым рекомендована трансплантация, подвергаются строгой медицинской, психологической и социальной оценке. На основании этой оценки, предыдущей медицинской документации и психосоциологической информации Комиссией по лечению прогрессирующей сердечной недостаточности (*Advanced Heart Failure Treatment Committee – AHFTC*) принимается решение относительно желательности сердечной трансплантации для пациентов с серьезным функциональным ухудшением без консервативных или хирургических лечебных вариантов.

Определенные рекомендации критериев отбора и факторы, которые необходимо учитывать для трансплантации сердца (*M.R. Mehra at al. // J. Heart Lung Transplant*; 25:1024–42), включают следующее:

I. Рекомендации для сердечно-легочного тестирования с нагрузкой, чтобы регулировать список пересадок.

A. Тест на максимальную сердечно-легочную нагрузку (*CPX*) определен как тест с отношением дыхательного обмена (*RER*) > 1,05 к достижению анаэробного порога при оптимальной фармакологической терапии.

1. Пиковый VO_2 (дебет кислорода) $\leq$14 мг/кг/мин при отсутствии толерантности к бета-адреноблокаторам.

2. Пиковый $VO_2 \leq 12$ мг/кг/мин при отсутствии толерантности к бета-адреноблокаторам.

3. Пиковый $VO_2 < 50\%$ прогнозируется.

II. Факторы риска, требующие внимательного рассмотрения после сердечной трансплантации.

Выбор кандидата основан на суммарном итоге факторов риска, а не на наличии индивидуальных факторов риска.

A. Необратимая легочная гипертензия т.е. не корректируемая с помощью инотропной или сосудорасширяющей терапии (относительное противопоказание).

1. Резистентность легочных сосудов (*PVR*) > 5 ед. Вудса.

2. Индекс *PVR* > 6.

3. Транспульмональный градиент (*PA–PCW*) (капилл. давл.–коррел. с давл. в лег. арт.) > 16–20 мм рт.ст.

4. *PAS* (сист. давл. в лег. арт.) > 60 мм рт.ст. + любое из вышеупомянутого связано с увеличенным риском отказа правых отделов сердца и смерти.

B. Возраст.

1. Пациентов следует рассматривать для трансплантации, если их возраст 70 лет или старше.

2. Пациентов старше 70 лет можно рассматривать, если они соответствуют строгим критериям.

C. Индекс массы тела.

1. Индекс массы тела (*BMI*) перед пересадкой более 35 кг/м^2 или идеальная масса тела (*PIBW*) более 140% от должной является относительным противопоказанием.

2. Потеря массы тела должна быть принудительной, чтобы достигнуть *BMI* менее 30–35 кг/м^2 или *PIBW* менее 140% от должной перед внесением в список.

3. Пациентов с *BMI* 30–35 кг/м^2 тщательно оценивают на индивидуальной основе.

4. *BMI* менее 20 кг/м^2 связан с увеличенным риском.

D. Онкологический анамнез.

1. Имеющиеся многочисленные новообразования лечат удалением, радиотерапией или химиотерапией, что приводит к их излечению или ремиссии.

2. При наличии онкологии трансплантацию следует рассматривать, когда риск рецидива опухоли мал, исходя из типа опухоли, реакции на терапию и отрицательных результатов обследования на наличие метастазов.

3. Время ожидания перед пересадкой на фоне ремиссии новообразования зависит от вышеупомянутых факторов; условное время не должно соблюдаться.

E. Диабет

1. Повреждение органов в конечной стадии из-за диабета кроме непролиферативной ретинопатии или плохой контроль уровня глюкозы в крови (HbAlc > 7,5), несмотря на оптимальные усилия (относительное противопоказание).

F. Почечная функция.

1. Почечная функция должна быть оценена, используя оценку скорости клубочковой фильтрации (*eGFR*) или клиренса креатинина на фоне оптимальной терапии.

2. Наследственные почечные заболевания должны быть исключены с помощью УЗИ почек, исследований на наличие протеинурии и стеноза почечной артерии. Пациенты с сахарным диабетом должны быть полностью обследованы на наличие почечных заболеваний при помощи сбора суточной мочи, оценки протеинурии, УЗИ почек и консультации нефролога.

3. Необратимая почечная дисфункция – *eGFR* < 30 мл/мин (относительное противопоказание), если только не запланирована одновременная пересадка почки.

4. Когда *eGFR* ≤ 40 мл/мин может потребоваться консультация нефролога.

G. Заболевание периферических сосудов (*PVD*).

1. Клинически тяжелая симптоматическая цереброваскулярная болезнь, не подлежащая реваскуляризации (противопоказание).

2. Если *PVD* ограничивает реабилитацию, и реваскуляризация как вариант непригодна (относительное противопоказание).

H. Использование табака (курение).

1. Санитарно-просветительная работа о важности отказа от табака и сокращения пассивного курения должна быть выполнена перед пересадкой и продолжаться на протяжении всего времени до и после пересадки.

2. Активное курение табака (относительное противопоказание) в течение предыдущих 6 мес является фактором риска сокращения выживания после пересадки.

3. Принципы Кливлендской клиники пересадки сердца относительно никотина.

i. Наш центр поддерживает рекомендации Ассоциации трансплантации паренхиматозных органов штата Огайо (*OSOIC*) в том, что пациенты не должны курить перед занесением в список на трансплантацию в течение 6 мес с тщательным контролем, зафиксированным документально.

ii. Период воздержания может быть вновь оценен комиссией, так как состояние больного может ухудшиться. Если пациент сделал попытку остаться некурящим и если больные определены как пациенты низкого уровня риска рецидива табакокурения, необходимый период воздержания может быть уточнен (скорректирован).

iii. Во время нахождения в Листе ожидания тест на уровень никотина проводят каждые 4 нед.

iv. Если у пациента выявлен положительный результат во время ожидания или если больной и (или) члены его семьи сообщают об использовании никотиновых продуктов (с зафиксированным документально уровнем котинина), пациент должен повторить 6-месячный период воздержания. Ему нужно рекомендовать участие в программе прекращения курения.

v. После пересадки больные, которые возвращаются к использованию никотина (курению), наиболее вероятно не будут иметь права на повторную трансплантацию.

I. Зависимость от веществ.

1. Для пациентов с недавней (24 мес) историей употребления алкоголя или наркотической зависимости может быть рассмотрена структурированная реабилитационная программа, если возможность трансплантации рассматривается.

2. У пациентов с сохраняющейся зависимостью от различных веществ (включая алкоголь) пересадка сердца не должна производиться.

J. Психосоциологические проблемы.

1. Психосоциологическая оценка должна включать оценку способностей пациента дать информированное согласие и выполнить инструкции по медикаментозному лечению, наряду с оценкой систем социальной поддержки.

2. Задержка умственного развития или слабоумие могут быть расценены как относительное противопоказание.

3. Недостаточное согласование схем приема препаратов – фактор риска для отторжения трансплантата и смертности.

4. Также оценивают прошлый и настоящий психиатрические статусы и их [возможное] воздействие на функционирование [органа] после пересадки.

K. Легочный фактор.

1. Серьезное первичное заболевание легких с *FEV*[1]* < 1 л.

2. Легочный эмбол со сроком ≤ 4 нед.

L. Печеночный фактор.

1. Первичная болезнь печени, которая сократила бы продолжительность жизни.

2. Необратимая печеночная дисфункция, не оправданная сердечной недостаточностью.

M. Инфекция, вызывающая диагностические трудности/сепсис.

N. Любое другое заболевание, которое, возможно, ограничит выживание после трансплантации.

O. Предшествующая трансплантация сердца.

1. Для пациентов с обширной ишемической васкулопатией (*CAV*) рекомендуется консультация для повторной трансплантации, если пациент симптоматический и (или) у него развилась уменьшенная фракция изгнания и (или) сердечная недостаточность.

2. Повторная трансплантация в случае фульминантного острого отторжения на ранних сроках после трансплантации не поощряется из-за плохих результатов.

III. Дополнительные аспекты.

A. Нерезидентные иностранцы.

1. Человек представил разрешение Правительства Соединенных Штатов на временный въезд в США с такими целями, как: туризм, бизнес, образование, медицинское обслуживание или временная занятость.

2. Согласно политике Службы обеспечения донорскими органами – *UNOS* (6.3 Аудит (контроль)), «комиссия будет рассматривать действия каждого трансплантационного центра, являющегося участником *UNOS*, где нерезидентные иностранные реципиенты составляют более чем 5% реципиентов любого конкретного типа органа от умершего донора».

Оценка трансплантата сердца

1 Фаза – Определение стадии сердечной недостаточности:

1. *H&P* (анамнез и физикальный осмотр) или последующее наблюдение выполняет специалист по сердечной недостаточности/кардиолог-трансплантолог Кливлендской клиники.

2. Плановые анализы крови: содержание *CMP* (цитидинмонофосфат), развернутый общий анализ крови, исследование уровня магния, фосфата, мочевой кислоты, *TFTs* (исследования функции щитовидной железы), липидного профиля, *GGT* (гамма-ГТФ), *ALR* (альдегидредуктазы), *BNP* (мозговой натрийуретический пептид), отношения *PT/INR* (протромбиновый индекс/международный нормализованный индекс), HgbAlC (анализ на определение уровня гликированного гемоглобина A1c в крови), *AB*0 (определение групповой принадлежности крови по системе *AB*0), *TRCAB*0 (*вар.* – определение антигенов системы *AB*0 на тромбоцитах), *CK* (креатинкиназа), *CKMB* (креатинкиназа-*MB*), тропонина, амилазы, липазы.

3. Анализ мочи.

4. Рентген грудной клетки в прямой (*P/A*) и боковой проекциях.

5. Электрокардиограмма (ЭКГ).

6. Допплер-эхокардиограмма.

7. Проба с дозированной физической нагрузкой на беговой дорожке.

8. Проверка устройства (для пациентов с постоянным вживленным кардиостимулятором (*PPM*) или имплантированным кардиовертер-дефибриллятором (*ICD*).

9. Клиническая эффективность – для пациентов с устройством *CRT* (*вар.* – устройства для ресинхронизации сердечного ритма с дефибриллятором или водителем ритма).

Дополнительные исследования, проводимые кардиологом (основанные на истории болезни):

1. Катетеризация правых отделов сердца (*RHC*).

2. Катетеризация левых отделов сердца (*LHC*).

3. Компьютерная томография грудной или брюшной полости.

4. Магнитно-резонансная томография сердца (для пациентов без постоянного вживленного кардиостимулятора – *PPM* или имплантированного кардиовертер-дефибриллятора – *ICD*).

5. Позитронно-эмиссионная томография (*Pet scan*) с использованием дипиридамола, рубидия, радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы – *FDG* (наличие ишемии и жизнеспособность для возможного *DOR* или высокий риск необходимости аортокоронарного шунтирования – *CABG*).

6. Токсикологический анализ мочи.

7. Уровень никотина (котинина) в крови.

Фаза II – Оценка состояния трансплантата:

1. Дополнительные анализы крови: уровень гидроксида 25-OH-витамина *D*, паратиреоидного гормона – *PTH* (интактная кровь), специфического простатического антигена – *PSA* (мужчины), общего/свободного тестостерона (мужчины), иммунные функциональные пробы.

* Объем форсированного выдоха (*forced expectorant volume*).

2. Лабораторные исследования трансплантата (титр цитомегаловируса – *CMV*, токсоплазмы, уровень иммуноглобулина *G* – *IgG*, титр вируса простого герпеса – *HSV*, титр ВИЧ, вирусологическое обследование на гепатит и тест на гепатит *A*, группа анализов на вирус Эпштейна–Барр – *EBV*, титр вируса ветряной оспы – *VZV*, уровень общего и сифилитического иммуноглобулина *G*, количественный анализ глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – *G-6-PD*, если есть аллергия на сульфаниламиды).

3. Активность ренина плазмы (*PRA*) и типирование тканей: пробирки с 4 зелеными, 2 красными, 1 фиолетовой крышками (первичный скрининг).

4. Только активность ренина плазмы (*PRA*): пробирки с 2 красными крышками (антитела реципиента).

5. Психосоциологическая оценка.

6. Дуплексное ультразвуковое исследование для исключения стеноза сонной артерии.

7. Неинвазивные исследования артерий нижних конечностей (*PVR*), чтобы исключить хромоту.

8. Исследования легочной функции с помощью анализа крови на газы и кислотно-основное состояние (*ABG*) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (*DLCO*).

9. УЗИ брюшной полости для исключения аневризмы брюшной аорты (*AAA*), оценки печени на наличие цирроза.

10. Измерение плотности костной ткани и клиническая оценка остеопороза.

11. Катетеризация правых отделов сердца – *RHC* (если не была проведена в Фазе I).

Консультации (на усмотрение врача):

1. Кардиоторакальных специалистов.
2. **Офтальмолога** – для исключения диабетической ретинопатии.
3. **Пульмонолога.**
4. **Инфекциониста.**
5. **Нефролога.**
6. **Ангиолога.**
7. Мазок Папаниколау или медицинское заключение.
8. Маммограмма или медицинское заключение.
9. Стоматолога или открепительное письмо.
10. Колоноскопия или открепительное письмо.
11. Дерматолога.
12. Другие исследования, какие посчитаются нужными.

Коды состояний Службы обеспечения донорскими органами (*UNOS*)

Статус 1*A*: Кандидата со Статусом 1*A* госпитализируют и он получает, по крайней мере, одно из следующих устройств или методов лечения на месте:

1. Механическую поддержку кровообращения [для профилактики] острой гемодинамической декомпенсации (т.е. вспомогательное устройство для желудочка) продолжительностью 30 сут или менее, полностью искусственное сердце, внутриаортальную контрпульсацию, экстракорпоральный мембранный оксигенатор.

2. Механическую поддержку кровообращения в течение 30 сут или менее в связи с осложнениями, связанными с устройством (госпитализация не требуется).

3. Механическую вентиляцию.

4. Введение однократной большой дозы инотропного препарата (т.е. добутамина $\geq$ 7,5 мкг/кг/мин, милринона $\geq$ 0,5 мкг/кг/мин, допамина 7,5 мкг/кг/мин или адреналина 0,02 мкг/кг/мин) или многократное (комплексное) введение инотропных препаратов плюс непрерывный гемодинамический мониторинг (действительно в течение 7 сут).

5. Пациент, который не соответствует критериям, определенным выше в пунктах 1–4, может быть отнесен к статусу 1*A*, если госпитализирован с предполагаемым сроком жизни менее 7 сут (действительно в течение 7 сут и требует повторной аттестации каждые 7 сут для рассмотрения Региональным наблюдательным советом *UNOS*).

Статус 1*B*: Кандидат со Статусом 1*B* получает, по крайней мере, одно из следующих устройств или методов лечения на месте:

1. Имплантированное вспомогательное устройство для желудочка продолжительностью более 30 сут.

2. Непрерывное вливание инотропных препаратов.

Статус 2: Кандидата, который не соответствует критериям для Статуса 1*A* или 1*B*, относят к Статусу 2.

Статус 7: Кандидат, отнесенный к Статусу 7, считается временно неподходящим, чтобы получить трансплантат, и поэтому неактивным в Листе ожидания.

Последовательные оценки, тесты и другие вмешательства перед трансплантацией

Период амбулаторного ожидания.

A. Наблюдение в клинике Кливленда.

1. Амбулаторные больные Статуса 1*B*: каждый месяц как минимум. Наблюдение пациентов местным врачом каждые 1–2 нед, основанное на клинической стабильности.

2. Амбулаторные больные Статуса 2: каждые 3–4 мес как минимум.

B. Оценки и тесты.

1. Лабораторные [т.е. *CMP* (цитидинмонофосфат), общий анализ крови (*CBC*), протромбиновый индекс – *PT*] (каждые 3–4 мес).

2. Катетеризация правых отделов сердца – *RHC*) (каждые 3–6 мес).

3. Определение активности ренина плазмы (каждые 3–4 мес или по мере необходимости при переливаниях).

4. Одновременное определение группы крови, резус-фактора и проведение скрининга антител (ежегодно или по мере необходимости при переливаниях).

5. Консультация стоматолога (каждые 6 мес.).

6. ЭКГ, снятая во время физических упражнений с нагрузкой для определения потребности миокарда в кислороде – MVO_2 *stress test* (ежегодно и по необходимости для обоснования решения о включении/исключении из списка).

7. Рентген грудной клетки – *CXR* (ежегодно).

8. Обследование на туберкулез (ежегодно).

9. Недавняя иммунизация (см. раздел Антибактериальная профилактика).

10. Для женщин.

a. Гинекологическое обследование [лиц старше 18 лет] (ежегодно).

b. Маммограмма [лиц старше 40 лет] (ежегодно).

c. Мазок Папаниколау (каждые 2–3 года, если предыдущий был отрицательным).

11. Для мужчин старше 50 лет.

a. Уровень специфического простатического антигена – *PSA* (ежегодно).

C. Повторное стадирование болезни каждые 12 мес для подтверждения в качестве кандидатуры для трансплантации сердца.

1. Катетеризация правых отделов сердца (*RHC*) и ЭКГ, снятая во время физических упражнений с нагрузкой для определения потребности миокарда в кислороде – MVO_2 *stress test* согласно политике Ассоциации трансплантации паренхиматозных органов штата Огайо (*Ohio Solid Organ Transplantation Consortium – OSOTC*), если не проводили на предыдущих приемах.

Протокол периода стационарного ожидания.

A. См. оценки периода амбулаторного ожидания и тесты со следующими исключениями:

1. Активность ренина плазмы – *PRA* (каждый месяц и по мере необходимости).

2. Катетеризация правых отделов сердца – *RHC* (повторная оценка необходима каждые 3 мес или как требуется клинически).

3. Лабораторные исследования по плану.

4. Одновременное определение группы крови, резус-фактора и проведение скрининга антител (по мере необходимости при переливаниях).

Протокол десенсибилизации

A. У пациентов с повышенной активностью ренина плазмы (*PRA*) из-за распространения анти-*HLA*-антител есть более высокая вероятность положительной индивидуальной (*crossmatch*) совместимости крови с конкретным донором.

1. Цель индивидуальной совместимости крови – предотвращение гиперострого отторжения во время трансплантации и ускоренного серьезного острого отторжения в течение 1-й нед после пересадки.

B. Протокол десенсибилизации чрезвычайно индивидуализирован для каждого пациента. Решение о лечении основано на вероятности приемлемой допустимой индивидуальной совместимости крови.

C. До трансплантации используют разнообразные методы уменьшения повышенной активности ренина плазмы – *PRA* (> 80%).

1. Плазмаферез.

2. Внутривенное введение иммуноглобулина (*IVIG*).

3. Циклофосфамид.

4. Мофетила микофенолат.

5. Другие иммунодепрессивные агенты, включая Ритуксимаб.

6. Комбинированная терапия.

D. Редко требуется отрицательная проспективная (потенциальная) индивидуальная совместимость крови (*crossmatch*). Обычно решение принять донора и план иммунодепрессии основаны на действительной индивидуальной совместимости крови.

Критерии донора

В дополнение к иммунологическим переменным на выбор соответствующего донора могут влиять другие факторы, такие как размер тела и масса тела потенциального реципиента или наличие легочной гипертензии.

A. Влияние размера и массы тела на оптимальное совмещение донора с потенциальным реципиентом:

1. Донор, имеющий массу тела, большую или меньшую массы тела потенциального реципиента в пределах 25%, идеален, но масса тела – нестабильный показатель размера сердца и его функционирования.

2. Хотя успешная пересадка возможна от донора, масса тела которого составляет менее 50% массы тела реципиента, этого следует избегать у потенциальных кандидатов с наличием легочной гипертензии, которая не улучшается или излечивается при помощи нитроглицерина (*NTG*), милринона или других фармакологических стратегий.

3. Масса тела – не единственный детерминант размера сердца. Вообще, сердца́ меньше у доноров-женщин или тучных людей, и поэтому у них более низкие остальные сердечные функциональные показатели, что является факторами, которые нужно принять во внимание, выбирая подходящего донора.

B. Специальные потребности кандидатов на трансплантацию с легочной гипертензией:

1. Потенциальные реципиенты, страдающие стойкой (стабильной) легочной гипертензией, подвергаются риску из-за повышенной частоты осложнений и смертности после пересадки в связи с отказом правых отделов сердца.

2. Чтобы снизить этот риск, такие пациенты должны получить сердце от доноров, превышающих их размерами.

Донорские критерии (возможно приемлемые).

A. Из-за растущего числа людей, ждущих пересадки, которая связана с длительными периодами ожидания и увеличенным уровнем летальности, существует огромный стимул для расширения донорского пула с помощью исследования пределов приживления донорского трансплантата. Некоторые из этих спорных областей были испытаны со значительным успехом в нашем центре трансплантологии и обсуждены по следующим разделам:

1. Возраст.

Возраст донора старше 50 лет традиционно считали независимым фактором риска развития осложнений и летальности после пересадки. Ретроспективный анализ опыта по использованию пожилых доноров с 1990 г. по настоящее время в нашем центре показал хорошие результаты. При использовании пожилых доноров мы не отметили негативного воздействия на выживание. Разумное использование пожилых доноров приемлемо, если нет выраженного(ых):

a. Заболевания коронарных артерий (*CAD*).

b. Прогрессирующего сахарного диабета.

c. Заболевания коронарных артерий (*CAD*), выявленного при коронарной вазографии.

d. Эхокардиографических (ЭхоКГ) и ЭКГ-нарушений и отсутствует тяжелая левожелудочковая гипертрофия (*LVH*).

2. Серология.

Доноры с определенными положительными серологическими тестами, такими как гепатит *C*, могут также подойти для согласованного потенциального реципиента Статуса 1, у которого повышенный риск летального исхода.

a. Разумное использование доноров с гепатитом *C* основано на том факте, что обычно требуется 10–15 лет после заражения вирусом для появления симптомов болезни.

b. Принимая во внимание, что смертность пациентов, ждущих пересадки, составляет приблизительно 20% ежегодно, а средняя продолжительность жизни после пересадки – 10 лет, следует рассматривать использование доноров с гепатитом *C* для определенных больных, которые находятся в критическом состоянии.

c. При гепатите *C* могут быть использованы стратегии противовирусного лечения.

d. Органы доноров с гепатитом *C* используют только после того, как реципиенты дают информированное согласие.

3. Умеренная левожелудочковая дисфункция

Доноры с умеренной левожелудочковой дисфункцией могут также подойти для некоторых кандидатов при наличии следующих показателей:

a. Коронарные артерии без патологии.

b. Отсутствие выраженной патологии клапанов.

c. Отсутствие выявленных заболеваний сердца.

d. Хорошее функционирование донорского сердца подтверждено катетеризацией правых отделов сердца.

e. Требования к инотропной поддержке не чрезмерные.

f. Повреждение сердца не выражено.

Донорские критерии, которые необходимы.

A. Отсутствие выраженного заболевания коронарных артерий (*CAD*).

B. ЭКГ без признаков перенесенного инфаркта или текущей ишемии, не забывая о том, что одна только смерть мозга может привести к значительным изменениям ЭКГ.

C. Тяжелая травма головного мозга может вызвать обратимую левожелудочковую дисфункцию (*LV*); это не должно препятствовать использованию органа, если гемодинамика и результаты ЭхоКГ приемлемы.

D. Правожелудочковая дисфункция (*RV*) в большинстве случаев является противопоказанием для пересадки сердца из-за проблем, связанных с правым желудочком (*RV*) после пересадки:

1. Правожелудочковая дисфункция (*RV*) может наблюдаться вторично в дополнение к гипергидратации вследствие инфузий кристаллоидов во время реанимационных мероприятий.

2. Если время позволяет, а специалисты из группы восстановления почечной функции считают целесообразным, можно попытаться применить мочегонные средства наряду с нитроглицерином и обратное положение Тренделенбурга, чтобы определить, может ли работа правого желудочка (*RV*) быть улучшена.

3. Если разгрузка правого желудочка (*RV*) улучшает работу и гемодинамика пациента хорошо поддерживается, сердце может оказаться подходящим для пересадки.

4. Контроль путем катетеризации легочной артерии призван помочь разграничению между первичной и вторичной правожелудочковой дисфункцией (*RV*) из-за острой легочной гипертензии.

E. Отсутствие ранее в истории болезни длительной остановки сердца или реанимационных мероприятий.

F. Присутствие инфекции, сепсиса, лейкоцитоза или положительных гемокультур учитывается, но не исключает приемлемость для пересадки.

1. В таких случаях инфекционное отделение (*ID*) должно быть извещено как можно скорее после пересадки для введения антибиотика соответствующего спектра активности.

a. Инфекции, которые дисквалифицируют донора:

· ВИЧ 1, 2.

· Вирус человеческого *T*-клеточного лейкоза (*HTLV*-I, II).

· Положительная реакция на наличие австралийского антигена в крови $(HBsAg)^+$.

· Бешенство, западный нильский вирус, лимфоцитарный вирус хориоменингит (если обнаружены или подозреваются).

· Энцефалит или менингоэнцефалит неизвестной этиологии.

· Болезнь Шагаса.

· Активный (открытый) туберкулез (*TB*), аспергиллез, другие инвазивные грибковые инфекции; некоторые невылеченные бактериальные инфекции.

b. Инфекции, при наличии которых донор может быть использован при особых обстоятельствах:

· Обнаружение вируса человеческого *T*-клеточного лейкоза – *HTLV*-I, II (реципиент в тяжелом состоянии).

· Реакция на наличие австралийского антигена отрицательная $(HBsAg)^-$, а на наличие HBcAg-антител – положительная $(HBcAb)^+$, («ядерно-положительный донор» используется, особенно для непеченочного реципиента (со здоровой печенью) или с печенью, подвергнутой интенсивной профилактике; предпочтительно для вакцинированного реципиента).

· Положительная реакция на наличие вируса гепатита *C* – HCV^+ (часто для реципиента в тяжелом состоянии или для реципиента HCV^+).

· Бактериальные инфекции донора.

G. Наличие длительной гипотонии учитываются, но она не является противопоказанием, если данные ЭхоКГ приемлемы.

H. Минимальная зависимость от инотропных средств (т.е. требуется менее 10 мкг/кг/мин допамина, чтобы поддержать систолическое кровяное давление – *SBP* выше 90 мм рт.ст.).

I. Поддержание соответствующих гемодинамических параметров не должно зависеть от амринона, милринона или добутамина.

J. Отсутствие ВИЧ-инфекции или развитого гепатита *C*.

K. Если применена сердечная катетеризация – отсутствие существенного блока коронарной артерии.

1. Если блок коронарной артерии присутствует, но исправим ангиопластикой, сердце может все еще быть приемлемым для пересадки реципиенту высокого риска.

2. В общем наличие блока в дистальной левой главной (коронарной) артерии или в проксимальной левой передней нисходящей артерии исключает приемлемость для пересадки.

L. Необходимо исключение активной злокачественной опухоли, кроме ограниченных опухолей головного мозга.

Приобретение донорских сердец

A. Приобретение органа.

1. Как только подходящий донор определен, ставится в известность группа обеспечения.

2. Группа обеспечения подтверждает заключение о смерти мозга и группу крови по системе *AB*0, получает результаты серологических анализов, а хирург обследует сердце донора.

3. Группа обеспечения, имея результаты всех оценок, связывается с хирургом-трансплантологом, который принимает окончательное решение принять или отклонить сердце.

4. Органы получают из центров в пределах ограниченного радиуса (~1300 миль), чтобы сократить время ишемии.

a. Время холодовой ишемии: время с момента наложения зажима в больнице донора до момента его снятия у реципиента в нашем учреждении.

B. Вся информация о доноре (включая пол, город, причину смерти и т.д.) конфиденциальная и не должна сообщаться реципиенту.

Медикаментозое лечение

A. Обычно используемые иммунодепрессивные агенты.

1. Глобулин антитимоцитарный, кроличий (Thymoglobulin®).

a. Показания.

1. Индукционная терапия у сенсибилизированных пациентов (больные с высокой активностью ренина плазмы – *PRAs* во время пересадки при консультации профильной – *Allogen* лабораторией).

2. Индукционная терапия по отложенным протоколам применения ингибитора кальциневрина (*CNI*).

b. Механизм действия: иммунодепрессант; поликлональная смесь иммуноглобулина (*IgM/IgG*), выработанная у кроликов против *T*-тимоцитов человека. Эффект после внутривенного введения: сокращение всех циркулирующих субпопуляций лимфоцитов.

c. Дозировка (см. таблицу для фактических доз).

1. Начальная доза: 1,5 мг/кг внутривенно – IV (по вызову из операционной – OR).

2. Последующие дозы: 0,5–1,5 мг/кг (IV).

3. Суммарные дозы.

a. Индукция: 6 мг/кг.

b. Отторжение: 10 мг/кг.

4. Дозы, вычисленные на основе идеальной массы тела.

Идеальная масса тела (*IBW*). Мужчины: 50 кг + [2,3 х кол-во дюймов* сверх 5 футов**].

Идеальная масса тела (*IBW*). Женщины: 45 кг + [2,3 х кол-во дюймов сверх 5 футов].

5. Таблица. Стандартная дозировка глобулина антитимоцитарного у взрослых пациентов*** с пересаженным сердцем (дозы округлены к самому близкому размеру ампулы).

Идеальная масса тела	~1,5 мг/кг	~1 мг/кг	~0,75 мг/кг	~0,5 мг/кг
<50 кг	75 мг	50 мг	25 мг	25 мг
55 кг	75 мг	50 мг	50 мг	25 мг
60 кг	100 мг	50 мг	50 мг	25 мг
65 кг	100 мг	75 мг	50 мг	25 мг
70 кг	100 мг	75 мг	50 мг	25 мг
75 кг	125 мг	75 мг	50 мг	50 мг
>80 кг	125 мг	75 мг	50 мг	50 мг

6. Глобулин антитимоцитарный назначают письменно ежедневно, поскольку дозы корректируются на основе предыдущей реакции.

a. Рекомендуемые корректировки дозы глобулина антитимоцитарного.

Число *CD*3 (абсолютное количество)	> 100	50–100	25–50	< 25
Тромбоциты	> 100K	75–100K	50–75K	< 50K
Корректировка дозы глобулина антитимоцитарного	1 мг/кг	0,75 мг/кг	0,5 мг/кг	Стабильная доза

Примечание: К – одна тысяча (1000).

d. Способ приема (применения).

1. Скорость введения лекарственного средства: вливать первую дозу в течение более чем 6 ч.

a. Если первая доза нормально воспринята, последующие дозы могут быть применены более чем через 4 ч.

2. Концентрация: 0,5 мг/мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде.

3. Предварительные лекарства: применять (вводить) за 30 мин – 1 ч.

a. Ацетаминофен (Тайленол) 650 мг перорально/ректально (*PO/PR*).

b. Дифенгидрамин (Бенадрил) 25 мг перорально/внутривенно (*PO*/IV).

c. (+/–) Гидрокортизон 100 мг внутривенно – IV (может быть ненужным, если пациент принимает стероиды внутривенно).

4. Вводить струйно через центральную (подключичную) вену, чтобы минимизировать риск развития флебита и тромбоза.

5. Если наступает инфузионная реакция, уменьшить скорость вливания наполовину.

* 1 дюйм = 2,54 см.
** 1 фут = 30,48 см.
*** Дозы должны быть индивидуально подобраны на основе клинического сценария пациента.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Факторы иммунной активации: число *CD*3, *CD*2 (процентное и абсолютное); ежедневно.

b. Общий клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов; ежедневно.

c. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Побочные реакции:

a. Инфузионная реакция (лихорадка и озноб).

b. Тромбоцитопения, лейкопения.

c. Инфекция.

d. Развитие злокачественной опухоли.

e. Анафилаксия.

2. Базиликсимаб (Симулект®).

a. Использование: индукционная терапия у пациентов с почечной дисфункцией (креатинин сыворотки крови – *SCr* > 1,6 мг/дл) во время хирургического вмешательства без высокой активности ренина плазмы – *PRAs* (повышение чувствительности).

b. Механизм действия: химерный (гибридный, рекомбинантный) (мышиный/человеческий) антагонист рецепторов интерлейкина-2. Направлен против цепи интерлейкина-2*R*-альфа (*CD*25) на активированные *T*-лимфоциты и является мощным ингибитором интерлейкина-2, который содействует активации лимфоцитов; критически важный алгоритм лечения в клеточной иммунной реакции, участвующей в отторжении аллотрансплантата.

c. Дозировка.

1. Начальная доза: 20 мг внутривенно в течение 1 ч после возвращения из операционной (в день операции).

2. Вторая доза: 20 мг внутривенно (на 4-е сут после операции).

d. Способ приема (применения).

1. Дозы вливать на протяжении более чем 20–30 мин.

2. Концентрация: 20 мг / 50 мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде.

3. Премедикации не требуется.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Общий клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов; ежедневно.

b. Почечная функция: уровень креатинина сыворотки крови (*SCr*), азота мочевины крови (*BUN*); ежедневно.

c. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Побочные реакции:

a. Аллергические реакции.

b. Базиликсимаб, как представляется, не увеличивает уровень или серьезность отрицательных воздействий в клинических испытаниях.

c. Присоединение инфекции.

d. Развитие злокачественной опухоли.

3. Стероиды

a. Использование: начальная иммунодепрессия до и после ортотопической трансплантации сердца (*Orthotopic Heart Transplant – OHT*).

b. Механизм действия: у кортикостероидов есть множественные механизмы действия, включая противовоспалительную активность, иммунодепрессивные свойства и антипролиферативное действие.

c. Дозировка.

1. Метилпреднизолон 10 мг/кг внутривенно в операционной по мере необходимости (максимальная доза – 1 г).

2. Метилпреднизолон 125 мг внутривенно каждые 8 ч x 3 дозы (первая доза спустя 8 ч после дозы, введенной во время операции), затем 16 мг внутривенно ежедневно, пока соблюдается режим «ничего через рот» (*NPO*).

3. Преднизон: 20 мг перорально ежедневно (однократно в случае приема пероральных препаратов).

d. Способ применения.

1. Внутривенное введение.

a. Скорость вливания:

i. Капельное внутривенное введение: 1 г / 100 мл на протяжении минимум 10–20 мин.

ii. Внутривенное струйное введение: назначается не более чем 500 мг на протяжении минимум 2–3 мин.

b. Концентрация: 1 г / 100 мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде (капельное внутривенное вливание).

2. Пероральный прием.

a. Способ введения [любой другой] меняется на пероральный прием, как только начинается прием пероральных препаратов.

i. Если применяют назогастральный зонд / зонд для искусственного кормления *Corpak*, можно раскрошить таблетку преднизона и использовать зонд для его введения.

b. Постепенно уменьшать дозу спустя 3 мес после каждой отрицательной биопсии на 2,5 мг, пока ежедневная доза не достигнет 10 мг.

c. Дальнейшее уменьшение дозы и решение сократить прием преднизона – на индивидуальной основе.

d. Принимайте во внимание использование *Immune Fun* и (или) *AlloMap*, чтобы формировать решения относительно сокращения объема иммунодепрессии.

3. Перерасчет перорально: внутривенно (*PO*:IV).

a. Преднизона 5 мг перорально = метилпреднизолона 4 мг внутривенно.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Основной биохимический анализ крови (основная метаболическая панель) (электролиты, глюкоза крови); ежедневно.

2. Побочные реакции:

a. Появление гипергликемии, диабета.

b. Артериальная гипертензия.

c. Язвы.

d. Гиперлипидемия.

e. Отеки.

f. Появление прыщей.

g. Присоединение инфекции.

h. Развитие синдрома Кушинга.

i. Гиперлипидемия.

j. Остеопороз.

k. Гипогаммаглобулинемия.

4. Микофенолата мофетил (СеллСепт®)

a. Использование.

1. Профилактика отторжения органа (используют в сочетании с другими иммунодепрессивными агентами).

2. Первичная иммунодепрессия после ортотопической трансплантации сердца (*Orthotopic Heart Transplant – OHT*).

b. Механизм действия: *MPA* (микофеноловая кислота) вызывает мощное неконкурентное ингибирование инозин-монофосфат-дегидрогеназы, таким образом вновь блокируя синтез нуклеотидов гуанозина; поскольку пролиферация лимфоцитов зависит от независимого каскада реакций для синтеза пурина, она ингибируется.

c. Дозировка.

1. Начальная дозировка: 1000 мг внутривенно/перорально каждые 12 ч.

2. Целевая доза: 1500 мг каждые 12 ч.

3. Максимальная доза: 1750 мг каждые 12 ч.

d. Способ применения.

1.Пероральный прием.

a. Первоначально применять пероральную суспензию, если используют назогастральный зонд/зонд для искусственного кормления *Corpak*.

b. Не вскрывайте капсулы, не раскалывайте, не крошите таблетки.

c. Принимайте отдельно от нейтрализующих кислоту средств (особенно Mg^{++}, Al^{+++}) за 2 ч и более.

d. Генерический препарат (дженерик) используют в стационарных и амбулаторных условиях.

2. Внутривенное введение.

a. Используют, если у пациента имеется кишечная непроходимость или введен назогастральный зонд, когда прием перорально невозможен.

b. Вводят на протяжении минимум 2 ч.

c. Концентрация: дозы 500 мг и более в 250 мл 5% раствора декстрозы в воде (например, 1000 мг / 250 мл).

3. Пересчет перорально: внутривенно (*PO*:IV): микофенолата мофетил *PO* = IV.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Полный анализ крови (тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит).

i. Дозы остаются прежними или уменьшаются в случаях присоединения инфекции и (или) лейкопении с содержанием лейкоцитов в крови, равным или менее $4x10^9$ л.

b. Минимальные уровни микофеноловой кислоты.

i. Обычные уровни микофеноловой кислоты не рекомендуются.

ii. Достижение минимальных уровней может быть показано в случаях подозрения на наличие токсичности или дисфункции трансплантата.

iii. Минимальный уровень препарата, сохраняющийся в течение 12 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

iv. Диапазон: 2–4 мг/дл.

v. Объем/размер: 1 мл; тип: плазма; туба/контейнер: литий-гепарин *PST* (*Lt. Green*) или *EDTA* (сиреневый).

vi. Метод лабораторного контроля: высокоэффективная жидкостная хроматография.

2. Побочные реакции:

a. Гастроинтестинальные побочные эффекты: диарея, рвота, боль в животе.

b. Супрессия костного мозга.

c. Аллергические реакции.

d. Присоединение инфекции.

e. Развитие злокачественных новообразований.

5. Такролимус (Програф®).

a. Использование.

1. Профилактика отторжения органа (используют в сочетании с другими иммунодепрессантами).

2. Предпочтительный ингибитор кальциневрина (*CNI*) для начальной иммунодепрессии после *OHT*.

a. Исключения для использования такролимуса в качестве ингибитора кальциневрина первой линии – на усмотрение врача-трансплантолога, но должны быть ограничены для пациентов, относимых к группе низкого риска отторжения (не афроамериканец, мужчины старше 50–60 лет, с отрицательной индивидуальной совместимостью крови).

b. Механизм действия: такролимус связывается с *FK*-связывающим белком (*FKBP*), этот комплекс ингибирует кальциневрин и таким образом ингибирует пролиферацию *T*-лимфоцитов, ингибируя выработку *IL*-2 и других цитокинов *T*-лимфоцитами.

c. Способ применения и дозировка.

1. Инициирование терапии.

a. Пациенты без индукционной терапии: первоначально прием такролимуса подъязычно или через зонд для искусственного кормления *Corpak* при условии гемодинамической устойчивости с хорошим диурезом и свыше 6 ч после трансплантации.

i. Начальные дозы.

1. Если пациенту более 60 лет или его масса тела менее 70 кг: 0,5 мг подъязычно или через зонд для искусственного кормления *Corpak* каждые 12 ч.

2. Если пациенту менее 60 лет и его масса тела более 70 кг: 1 мг подъязычно или через зонд для искусственного кормления *Corpak* каждые 12 ч.

3. Увеличивайте дозу постепенно, по 0,5–1 мг, чтобы достигнуть целевого минимального уровня.

ii. Капсулы такролимуса могут быть применены подъязычно, для чего капсулу вскрывают и содержимое помещают под язык пациента.

1. Для быстрого воздействия капсулы могут быть применены подъязычно, чтобы избежать внутривенного введения.

2. Дозировка та же самая, как и при пероральном приеме.

iii. Раствор такролимуса (0,5 мг/мл) доступен в виде приготовленной для немедленного приема лекарственной формы в аптеке и может быть введен через зонд для искусственного кормления *Corpak*.

iv. Переходите на капсулы, принимаемые перорально, как только начинается прием пероральных препаратов.

b. Для чувствительных пациентов и больных группы повышенного риска лечащий врач может выбрать внутривенное использование такролимуса.

i. Начальная внутривенная доза.

1. 0,01 мг/кг/сут; начинайте введение позднее, чем через 6 ч после операции при условии гемодинамической устойчивости с хорошим диурезом.

a. Рецепт выписывать в мг/ч.

b. Таблица преобразования дозы такролимуса (мг/кг/сут в мг/ч).

Истинная масса тела	0,01 мг/кг/сут	Скорость введения (такролимус, 1 мг/250 мл)
50 кг	0,02 мг/ч	5 мл /ч
60 кг	0,03 мг/ч	7,5 мл/ч
70 кг	0,03 мг/ч	7,5 мл/ч
80 кг	0,03 мг/ч	7,5 мл/ч
90 кг	0,04 мг/ч	10 мл/ч
100 кг	0,04 мг/ч	10 мл/ч

c. Скорость введения: непрерывно вводите ежедневную дозу более чем 24 ч.

d. Концентрация: 1 мг/250 мл 5% раствора декстрозы в воде.

e. При переходе от внутривенного на пероральное введение прекратите вливание, как только назначена пероральная доза.

2. Дозировка поддерживающих препаратов.

a. Увеличивайте дозу постепенно, по 0,5–1 мг, чтобы достигнуть целевого минимального уровня.

b. Дозы уменьшайте со временем, по мере изменения целевых уровней.

c. Генерический препарат (дженерик) используют в стационарных и амбулаторных условиях.

i. Пациентам даны инструкции сообщать координаторам, если генерический препарат изменяется, чтобы можно было отслеживать его уровни.

3. Пересчет перорально: внутривенно (*PO*:IV):

a. Внутривенная доза такролимуса составляет ~ 25% от полной ежедневной пероральной дозы.

b. При пересчете пероральной дозы на внутривенную вычислите полную ежедневную пероральную дозу, разделите на 4 и вводите полную ежедневную дозу на протяжении 24 ч.

Пример: 2 мг такролимуса перорально 2 раза в сутки = 1 мг такролимуса внутривенно на протяжении 24 ч.

d. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Минимальные уровни такролимуса в крови.

i. Минимальный уровень препарата, сохраняющийся в течение 12 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

ii. Если введение внутривенное, проверяйте уровень, делая анализы утром (уровень будет в устойчивом состоянии).

iii. Если дозировка пероральная, проверяйте минимальный уровень спустя 2 сут после корректировки дозы.

iv. Объем/размер: 2 мл; тип: цельная кровь; туба/контейнер: *EDTA** (сиреневый).

v. Метод лабораторного контроля: хемилюминесцентный иммунологический анализ на микрочастицах (*CMIA*).

b. Основная метаболическая группа (почечная функция, электролиты, глюкоза); ежедневно.

c. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Целевые минимальные уровни для такролимуса.

Месяцы после трансплантации	Целевой уровень
0–3	10–15 нг/мл
4–12	8–12 нг/мл
Более 12	6–9 нг/мл, если функция почек стабильна, 5–8 нг/мл, если дисфункция почек значительна

Примечание: целевые уровни будут ниже, если использовать ингибитор кальциневрина (*CNI*) в комбинации с *mTOR***-ингибиторами (сиролимусом или эверолимусом), вследствие усиления действия иммуносупрессоров.

3. Побочные реакции:

a. Нефротоксичность (может развиться на любом этапе лечения).

b. Гиперкалиемия.

c. Гипомагниемия.

d Гипергликемия.

e. Артериальная гипертензия.

f. Нейротоксичность (парестезии, тремор, судороги).

g. Анафилаксия.

h. Присоединение инфекции.

i. Развитие злокачественных новообразований.

6. Циклоспорин (Неорал®, Генграф®, Циклоспорин модифицированный).

a. Использование.

1. Профилактика отторжения органа (используют в сочетании с другими иммунодепрессивными агентами).

2. Хотя циклоспорин *A* (*CSA*) – не начальный предпочтительный ингибитор кальциневрина (*CNI*), он может быть использован на усмотрение врача-трансплантолога у пациентов, относимых к группе низкого риска отторжения (не афроамериканец, мужчины старше 50–60 лет, при отрицательной индивидуальной совместимости крови).

b. Механизм действия: циклоспорин связывается с циклофилином, этот комплекс ингибирует кальциневрин и таким образом ингибирует пролиферацию *T*-клеток, ингибируя выработку *IL*-2 и других цитокинов *T*-клетками.

c. Способ применения и дозировка.

1. Инициирование терапии.

a. Пациенты без индукционной терапии: первоначальное введение через зонд для искусственного кормления *Corpak* при условии гемодинамической устойчивости с хорошим диурезом и в срок свыше 6 ч после трансплантации.

i. Начальная доза: циклоспорин (Неорал®) 50 мг через зонд для искусственного кормления *Corpak* каждые 12 ч***.

ii. Циклоспорин (неорал) раствор (100 мг/мл) коммерчески доступен (возможно приобрести) и может быть введен через зонд для искусственного кормления *Corpak*.

iii. Переходите на капсулы, принимаемые перорально, как только начинается прием пероральных препаратов.

1. Убедитесь, что предписываете назначения специально для неорала.

iv. Дозы поддерживающих препаратов:

1. Увеличивайте дозу постепенно, по 25–50 мг, чтобы достигнуть целевого минимального уровня.

2. Если утренние и вечерние дозы отличаются, большую дозу (различия не более 25 мг) следует давать утром.

2. Пересчет перорально: внутривенно (*PO*:IV):

a. Внутривенная доза циклоспорина составляет ~30% полной ежедневной пероральной дозы.

i. При пересчете пероральной дозы на внутривенную вычислите полную ежедневную пероральную дозу, разделите на 3 и вводите полную ежедневную дозу на протяжении 24 ч.

ii. Пример: неорал 75 мг перорально 2 раза в сутки = циклоспорин 50 мг внутривенно на протяжении 24 ч.

iii. Концентрация: 25 мг/250 мл 5% раствора декстрозы в воде.

iv. Переходя с внутривенного на пероральное введение, отмените инфузии сразу после начала перорального приема.

d. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Уровни циклоспорина в крови.

* Этилендиаминотетраацетат.
** «Мишени рапамицина млекопитающих» (*mammalian target of rapamycin*).
*** Если скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, пожалуйста, проконсультируйтесь с клиническим фармакологом и подберите дозу индивидуально.

i. Минимальный уровень препарата, сохраняющийся в течение 12 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

ii. Если дозировка пероральная: проверяйте минимальный уровень спустя 2 сут после корректировки дозы.

iii. Если введение внутривенное: проверяйте уровень, делая анализы утром.

iv. Объем/размер: 2,5 мл; тип: цельная кровь; туба/контейнер: *EDTA* (сиреневый).

v. Метод лабораторного контроля: хемилюминесцентный иммунологический анализ на микрочастицах (*CMIA*).

b. Основная метаболическая группа (почечная функция, электролиты, глюкоза); ежедневно.

c. Основные жизненные показатели (пульс, АД и т.д.).

2. Целевые минимальные уровни для циклоспорина.

Месяцы после трансплантации	Целевой уровень
0–3	300–350 нг/мл
4–2	200–250 нг/мл
Более 12	100–175 нг/мл, если функция почек стабильна, 50–100 нг/мл, если дисфункция почек значительна

Примечание: целевые уровни будут ниже, если использовать ингибитор кальциневрина (*CNI*) в комбинации с *mTOR*-ингибиторами (сиролимусом или эверолимусом), вследствие усиления действия иммуносупрессоров.

3. Побочные реакции:

a. Нефротоксичность (может развиться на любом этапе лечения).

b. Артериальная гипертензия.

c. Гиперкалиемия.

d. Гипомагниемия.

e. Нейротоксичность (парестезии, тремор, судороги).

f. Гиперурикемия.

g. Гиперлипидемия.

g. Анафилаксия.

h. Присоединение инфекции.

j. Развитие злокачественных новообразований.

k. Гипертрофический гингивит.

l. Гирсутизм.

7. Сиролимус (Рапамун®).

a. Применение: хотя сиролимус не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (*Food and Drug Administration*, *FDA*) для применения при трансплантации сердца, он может быть рассмотрен для использования у пациентов после пересадки сердца в следующих ситуациях с учетом мнения врача:

1. Вызванная ингибиторами кальциневрина нефротоксичность без протеинурии (рекомендуется проконсультироваться с трансплантологом-нефрологом).

2. Обширная ишемическая васкулопатия (*CAV*) после пересадки.

3. Отсутствие толератности к мофетилу микофенолату.

4. Наличие цитомегаловируса (*CMV*) *D*+ *R*− наряду со вторичными рецидивирующими инфекциями.

5. Невосприимчивое стойкое отторжение трансплантата.

b. Механизм действия: мишени рапамицина млекопитающих (*mTOR*).

1. Сиролимус связывается с *FKBP*-25 и ингибирует ответ цитокина, а не выработку, таким образом предотвращая быстрое увеличение содержания в крови *T*-клеток.

2. Сиролимус – мощный ингибитор пролиферации *B*-клеток и выработки иммуноглобулинов (*Ig*).

c. Дозировка.

1. Начальная дозировка: 1–2 мг перорально ежедневно.

2. Дозы титруются, чтобы достигнуть минимального целевого уровня.

d. Способ применения.

1. Только пероральный прием, внутривенная форма недоступна.

a. Таблетки.

i. Не раскалывать, не крошить таблетки.

b. Раствор.

i. Смешать раствор с по крайней мере 2 унциями* только воды или апельсинового сока.

ii. Выпить разведенный раствор немедленно.

iii. Снова наполнить чашку с дополнительными 4 унциями воды или апельсинового сока и запить.

c. При использовании в сочетании с циклоспорином принимать сиролимус спустя 4 ч после дозы циклоспорина. Предполагается, что нет информации о раздельном приеме доз такролимуса.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

a. Минимальный уровень сиролимуса в крови.

i. Минимальный уровень препарата сохраняется в течение 24 ч после введения дозы или непосредственно до введения следующей дозы.

* 1 унция: американская – 29,6 мл, английская – 28,4 мл.

ii. Объем/размер: 2,5 мл; тип: цельная кровь; труба/контейнер: *EDTA* (сиреневый).

iii. Метод: высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия.

b. Полный анализ крови (содержание тромбоцитов, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит).

2. Целевые минимальные уровни.

a. Сиролимус: 5–15 мг/дл.

i. Целевые уровни будут ниже, когда сиролимус используют в сочетании с ингибитором кальциневрина (*CNI*) из-за синергизма иммунодепрессивного действия.

ii. Целевые уровни 10–15 мг/дл в периоде сразу после трансплантации и при нахождении на режиме без ингибитора кальциневрина (*CNI*).

iii. Достигайте минимального уровня в течение 7–10 сут после изменения дозы.

iv. Период полувыведения сиролимуса – более 60 ч, поэтому потребуется более 10 сут для достижения устойчивого состояния.

3. Побочные реакции:

a. Гиперлипидемия (холестерин и триглицериды).

b. Отек.

c. Гипертензия.

d. Анемия.

e. Тромбоцитопения.

f. Лейкопения.

g. Отсроченное заживление раны.

h. Пневмонит, легочный фиброз.

i. Развитие злокачественнаяой опухоли.

8. Азатиоприн (Имуран®).

a. Применение:

1. Азатиоприн используют для поддержания иммунодепрессии в сочетании с ингибитором кальциневрина и стероидами.

2. Может использоваться у реципиентов трансплантата сердца при наличии активного гепатита *C* у реципиента или гепатита *C* – у доноров.

b. Механизм действия: азатиоприн – аналог пурина, который в естественных условиях расщепляется до 6-меркаптопурина, он влияет на синтез нуклеотида пурина и метаболизм и изменяет синтез и функцию РНК и ДНК.

c. Дозировка: начальная дозировка (внутривенно/перорально) – 2 мг/кг ежедневно.

d. Способ приема (применения).

1. Внутривенный.

i. Вводите более чем 30–60 мин.

ii. Концентрация: 1–2 мг/мл в физиологическом растворе (*NS*) или в 5% растворе декстрозы в воде.

2. Способ приема (применения) изменяется на пероральный, как только начинается прием пероральных препаратов.

3. Пересчет перорально/внутривенно: азатиоприн перорально = внутривенно.

e. Контроль.

1. Лабораторные анализы:

i. Отсутствие контроля уровня препарата.

ii. Полный анализ крови (количество тромбоцитов, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит).

Дозы сохраняются или уменьшаются, если содержание лейкоцитов в крови оказывается менее $4x10^9$ л.

2. Побочные реакции.

i. Супрессия костного мозга, панцитопения.

ii. Гепатотоксичность.

iii. Сыпь.

iv. Лихорадка, озноб, дискомфорт.

v. Присоединение инфекции.

vi. Развитие злокачественной опухоли.

Практическое клиническое руководство *KDIGO* по ведению пациентов после трансплантации почки

Перевод с английского ***Е.В. Петрушина****, научные редакторы* ***М.М. Каабак, А.В. Пинчук***

B.L. Kasiske[1], M.G. Zeier[2], J.R. Chapman[3], J.C. Craig[4], H. Ekberg[5], C.A. Garvey[6], M.D. Green[7], V. Jha[8], M.A. Josephson[9], B.A. Kiberd[10], H.A. Kreis[11], R.A. McDonald[12], J.M. Newmann[13], G.T. Obrador[14], F.G. Vincenti[15], M. Cheung[16], A. Earley[17], G. Raman[17], S. Abariga[17], M. Wagner[17], E.M. Balk[17]

[1] Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;
[2] University Hospital of Heidelberg, Departmentof Medicine, Heidelberg, Germany;
[3] Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;
[4] The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;
[5] Lund University, Malmo, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;
[6] University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;
[7] Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;
[8] Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;
[9] University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;
[10] Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;
[11] Universite Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;
[12] University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;
[13] Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;
[14] Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;
[15] University of California at San Francisco, Department of Medicine, Division of Neph-rology, San Francisco, California, USA;
[16] National Kidney Foundation, New York, New York, USA;
[17] Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Практическое клиническое руководство по наблюдению и лечению пациентов с пересаженной почкой предназначено для оказания помощи практикующим врачам, занимающимся лечением взрослых и детей, перенесших трансплантацию почки. Руководство разработано в соответствии с принципами доказательного метода, используемого в медицине. Рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований. Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций проведен в соответствии с правилами GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation – расчет, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций). Содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными среди реципиентов трансплантированной почки, включая гематологические нарушения и поражение костной ткани. Ограниченность имеющихся доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, в соответствии с ними приведены предложения для будущих исследований.

Ключевые слова: тактика ведения пациента с каким-либо заболеванием, болезни почек, улучшение глобальных результатов лечения (организация *KDIGO*), трансплантация почки, практическое руководство, систематический обзор.

ГЛАВА 9. БИОПСИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА*

9.1. Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки при наличии стойкого необъяснимого увеличения уровня сывороточного креатинина (1*C*).

9.2. Мы предлагаем выполнять биопсию трансплантированной почки, если креатинин в сыворотке не вернулся к базовому уровню после лечения острого отторжения (2*D*).

9.3. Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки каждые 7–10 дней на фоне отсроченной функции органа (2*C*).

9.4. Мы предлагаем осуществлять биопсию трансплантированной почки, если ожидается, что функция почки не нормализуется в течение первых 1–2 месяцев после трансплантации (2*D*).

9.5. Мы рекомендуем проводить биопсию трансплантированной почки, когда имеются:

- **вновь выявленная протеинурия после трансплантации (2*C*);**
- **необъяснимый уровень протеинурии > 3,0 *g/g* креатинина или > 3,0 *g* за сутки (2*C*).**

Вводная информация

Биопсию трансплантата почки выполняют по конкретным клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (или протокол).

«Показанная биопсия» – это биопсия, которая предлагается при наличии изменений в клиническом состоянии пациента и (или) лабораторных показателях.

«Протокольная биопсия» – это биопсия, предусмотренная через заранее определенные промежутки времени после трансплантации, независимо от состояния почечной функции.

В обоих случаях биопсию осуществляют, чтобы обнаружить гистологические изменения, служащие основанием для изменения лечения с целью улучшения результатов.

Отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ) – это настолько слабая функция трансплантата, при которой требуется проведение диализа в течение первой недели после трансплантации почки, или ситуация отсутствия улучшения почечной функции, имевшейся до трансплантации.

Вновь выявленная протеинурия может указать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата, включая острое отторжение и тромботическую микроангиопатию.

У пациентов с имеющейся протеинурией ее увеличение, превышающее пороговое значение, обычно определяется как «нефротический диапазон» протеинурии: например, > 3,0 *g/g* креатинина или > 3,0 г/24 ч может указывать на поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

Обоснование

Увеличенный уровень сывороточного креатинина, который не обусловлен, почечной обструкцией, высоким уровнем ингибитора кальциневрина (*CNI*) или другими причинами, вероятнее всего, объясняется паренхиматозными процессами внутри трансплантата, такими как острое отторжение, хронические повреждения трансплантата (ХПТ), токсичность препаратов, рецидив или *de novo* болезни почек либо *BKV*-нефропатия.

- Оптимальная диагностика и лечение причин паренхиматозных процессов внутри трансплантата при дисфункции трансплантата требуют адекватной биопсии.
- У пациентов с ОФПТ изменения уровня креатинина сыворотки не информативны для исключения острого отторжения; для этого необходимы протокольные биопсии.
- Протеинурия или существенное увеличение протеинурии может указывать на потенциально поддающиеся лечению причины дисфункции трансплантата.

Биопсия при увеличении креатинина сыворотки

Хотя креатинин сыворотки имеет множество ограничений для оценки скорости клубочковой фильтрации – СКФ (см. гл. 8), необъяснимые повышения его уровня в целом свидетельствуют о снижении СКФ.

Некоторые колебания уровня креатинина могут быть обусловлены обычной лабораторной или физиологической вариативностью.

Следовательно, лишь стойкие увеличения, которые выходят за пределы этих нормальных, но плохо определенных диапазонов, являются клинически значимыми.

25–50% увеличение по сравнению с базовым уровнем часто произвольно используют в исследованиях.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S30–S32.

По крайней мере, одно из исследований показывает, что стойкое повышение уровня креатинина сыворотки на 30% является достоверным предиктором последующей утраты трансплантата.

Организация *The Acute Kidney Injury Network* предложила определение и классификационную схему для оценки острого почечного повреждения (таблица).

Таблица. Диагностические критерии острого почечного повреждения

Критерий	Резкое (в течение 48 ч) сокращение почечной функции в настоящее время определяется как абсолютное увеличение креатинина сыворотки до уровня > 0,3 мг/дл (> 26,4 *mcmol*/л), повышение (в процентах) уровня креатинина сыворотки > 50% (в 1,5 раза по сравнению с базовым уровнем) или сокращение мочевыделения (документированная олигурия < 0,5 мл/кг/ч на протяжении более 6 ч)
Примечания	Вышеупомянутые критерии включают как абсолютное, так и относительное (в процентах) изменение уровня креатинина для адаптации к особенностям, связанным с возрастом, полом и ИМТ, а также уменьшают потребность в базовом креатинине, но требуют, по меньшей мере, два определения креатинина в течение 48 ч

BMI/ИМТ= *body mass index*/индекс массы тела.

Причины острого обратимого снижения СКФ, включая обезвоживание, почечную обструкцию или острую *CNI*-токсичность (с высокой концентрацией в крови), следует исключать до выполнения биопсии.

Если нет очевидных причин снижения СКФ, то биопсия трансплантата обычно гарантированно выявляет природу потенциально подлежащих лечению причин повреждения почки, включая отторжение, инфекции подобно *BKV*-нефропатии, рецидивировавшие или *de novo* болезни почек либо развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний.

Поскольку любое из этих состояний обычно развивается на фоне существовавшей ранее патологии трансплантата, дополнительные биопсии могут потребоваться при резких изменениях динамики процесса.

Биопсия способна определить тип и серьезность иммунологического повреждения.

Различные типы острого отторжения могут потребовать различных подходов к лечению.

Например, острое клеточное отторжение обычно лечится стероидными пульсами, но при остром отторжении, опосредованном антителами, нередко используют специфические методы лечения в дополнение к стероидам.

Биопсия в связи с отсутствием улучшения в функции трансплантата

Когда при остром отторжении нет ответа на первоочередное лечение стероидами, дополнительное лечение (например, антилимфоцитарными антителами) может быть успешным.

С другой стороны, отсутствие возврата функции почки к исходному уровню может быть связано с новым патологическим процессом, таким как сопутствующий острый канальцевый некроз, токсичность лекарств или *BKV*-нефропатия, которые потребовали бы иного подхода к лечению.

Таким образом, биопсия показана для определения правильного лечения.

Пациентов всегда следует оценивать на предмет возможности проведения им биопсии до осуществления процедуры.

Биопсия может быть опасна для пациентов, имеющих нарушения свертываемости крови, скопления жидкости вокруг трансплантата или инфекции.

Биопсия при отсроченной функции трансплантата

Данные обсервационных исследований показали, что частота острого отторжения во время ОФПТ выше, чем у пациентов без ОФПТ.

Функция почек не может быть использована как показание для биопсии с целью диагностики наложившегося острого отторжения, поскольку пациенты уже находятся на диализе, или когда креатинин сыворотки не снижается ниже дотрансплантационного уровня. Поэтому разумно периодически проводить биопсии почки во время ОФПТ для диагностики острого отторжения.

Существует немного данных, чтобы определить, когда и как часто должны быть выполнены биопсии на фоне ОФПТ.

Однако исследования, в которых биопсию проводили каждые 7–10 сут (при этом пациенты находились на диализе в связи с наличием ОФПТ), показали, что острое отторжение может быть обнаружено впервые при второй, третьей или даже четвертой биопсии.

В центрах, которые имеют очень низкую общую частоту острого отторжения, частота острых отторжений на фоне ОФПТ также может быть достаточно низкой, чтобы избежать проведения биопсии на фоне отсроченной функции.

Биопсия больше не является необходимой при наличии признаков успешного разрешения ОФПТ,

например, когда быстрыми темпами восстанавливается водовыделительная функция или снижается уровень сывороточного креатинина.

Протокольная биопсия

Острое отторжение, ХПТ и *CNI*-токсичность могут наблюдаться и при отсутствии явных признаков нарушения почечной функции.

Ряд исследований показал, что протокольная биопсия может обнаруживать клинически неочевидное (субклиническое) острое отторжение, ХПТ и *CNI*-нефротоксичность.

Заявленная по результатам исследований распространенность субклинического отторжения (по Банфф – степень 1*A* или выше) колеблется от 13 до 25% на 1–2-й нед, 11–43% – на 1–2-м мес, 3–31% – на 2–3-м мес и 4–50% – через 1 год после трансплантации.

Данные обсервационных исследований косвенно указывают на то, что обнаружение при протокольной биопсии и лечение субклинического острого отторжения могут оказаться полезными.

Субклиническое отторжение связано с ХПТ и снижением выживаемости трансплантата.

В другом исследовании субклиническое острое отторжение в 14-дневной протокольной биопсии коррелировало со снижением 10-летней выживаемости трансплантата.

Показатели выживаемости трансплантата с субклиническим отторжением, пограничным субклиническим отторжением или отсутствием отторжения были 88%, 99% и 98% через 1 год (p=0,05) и 62%, 94% и 96% через 10 лет (p=0,05) соответственно.

В педиатрических исследованиях субклиническое отторжение было связано с прогрессирующей ХПТ, сниженным клиренсом креатинина и худшей выживаемостью трансплантата.

Лечение субклинического отторжения может улучшить результаты.

В одном из рандомизированных контралируемых исследований (*RCT*) 72 пациента были рандомизированы для прохождения протокольной биопсии и лечения субклинического отторжения через 1, 2, 3, 6 и 12 мес (группа биопсии) или протокольной биопсии без лечения только через 6 и 12 мес (контрольная группа).

Пациенты в группе биопсии имели значительное сокращение количества эпизодов острого отторжения, уменьшение 6-месячного хронического тубулоинтерстициального индекса и более низкий 2-летний уровень сывороточного креатинина.

Интерстициальный фиброз был меньше у тех пациентов, которые получали лечение по поводу субклинического отторжения.

В другом исследовании 52 реципиента после трансплантации от живых доноров были рандомизированы для протокольной биопсии, а 50 пациентов составили контрольную группу, в которой биопсии были выполнены только по показаниям.

Через 1 и 3 мес протокольная биопсия показала пограничные изменения у 11,5 и 14% пациентов, острое отторжение – у 17% и 12% и ХПТ – у 4% и 10% больных соответственно.

Встречаемость клинически очевидного острого отторжения была одинаковой в обеих группах, но в группе биопсии уровень креатинина сыворотки был ниже спустя 6 мес (p=0,0003) и 1 год (p=0,0001).

От базовой иммуносупрессии, вероятно, зависит встречаемость субклинического отторжения, что свидетельствует в пользу протокольных биопсий.

Пациенты, получавшие лечение такролимусом и микофенолатами, как правило, имеют меньшую частоту острого отторжения, чем получавшие лечение циклоспорином и азатиоприном. Также такролимус связан со снижением частоты субклинического отторжения, меньшими значениями острых индексов Банфф и креатинина сыворотки через 1 год.

В одном из *RCT* 121 пациент был рандомизирован на проведение биопсии через 0, 1, 2, 3 и 6 мес и 119 пациентов – на выполнение биопсии через 0 и 6 мес.

Через 6 мес 35% пациентов из группы биопсии и 20,5% больных из контрольной группы имели значения индексов интерстициального фиброза и тубулярной атрофии ($ci + ct$) > 2 (p=0,07).

Примечательно, что частота эпизодов клинических острых отторжений составила лишь 10% в группе биопсии и 7% – в контрольной группе (p>0,05).

Распространенность субклинического отторжения в группе биопсии равна 4,6%.

Клиренс креатинина через 6 мес был одинаковым (p>0,05) в обеих группах.

Таким образом, использование протокольной биопсии для диагностики субклинического отторжения может оказаться целесообразным для пациентов, получающих лечение такролимусом и препаратами микофеноловой кислоты.

Другие факторы, которые могут быть обнаружены при протокольной биопсии, включают *CNI*-токсичность, рецидив основного заболевания,

трансплантационную гломерулопатию, ХПТ и *BKV*-нефропатию.

Однако неясно, улучшает ли результаты обнаружение этих факторов при протокольной биопсии.

Безопасность биопсии была документирована в нескольких исследованиях.

Заявленный риск серьезных осложнений из-за протокольной биопсии, включая существенные кровотечения, макроскопическую гематурию с обструкцией мочеточника, перитонит или утрату трансплантата, составляет примерно 1%.

Заявленные случаи утраты трансплантата от осложнений протокольной биопсии составляют 0,03%.

Протокольная биопсия может быть безопасно проведена как амбулаторная процедура.

Данные, собранные при 1705 протокольных биопсиях почечного трансплантата в одном центре, показали, что все осложнения проявлялись и были диагностированы в первые 4 ч после процедуры.

Протокольная биопсия, однако, может оказаться дорогостоящей методикой.

По данным клиники Мэйо, одна протокольная биопсия стоит *US*$ 3000, а выявление одного случая субклинического отторжения – *US*$ 114,000.

Таким образом, решение о том, выполнять или нет протокольные биопсии, следует принимать с учетом этих и других факторов, включая мнение самого пациента.

В общей сложности, на основе доказательств очень низкого качества, польза от выполнения протокольной биопсии для пациентов, получающих лечение циклоспорином и азатиоприном, без индукционной терапии, может перевесить вред (см. Профиль доказательств и дополнительные вспомогательные таблицы №№ 45–47 по ссылке http://www3.interscience.wiley.com/journal/118499698/toc).

Научно-исследовательские рекомендации

Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования для того, чтобы определить, когда преимущества протокольной биопсии перевешивают вред.

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА
Часть II. Становление экспериментатора (1916–1947). В Московском пушно-меховом институте (1946–1947)

С.П. Глянцев
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва
Контакты: Сергей Павлович Глянцев, spglyantsev@mail.ru

Phenomenon of Demikhov
Part II. Emergence of the experimenter (1916–1947). In the Moscow Fur Institute (1946–1947)

S.P. Glyantsev
Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences

Вернувшись в Москву в начале сентября 1946 г., В.П. Демихов первым делом занялся поисками места, где ему можно было бы продолжить эксперименты.

Узнав, что в расположенной в Новогиреево (он проезжал эту станцию на электричке, когда ехал из Балашихи в Москву) воинской части № 74390 есть собачий питомник, он наведался к ее командиру, майору Багаеву, и как бывший фронтовик попросил о помощи. Очевидно, он был услышан, потому что все следующие эксперименты вплоть до лета 1947 г. были сделаны именно там.

На первый эксперимент, проведенный 17 сентября 1946 г. и не вошедший в книгу, В.П. Демихов пригласил... командира части. Багаев с удивлением наблюдал за его действиями. Такого он прежде никогда не видел. Но то ли на новом месте не все было приспособлено, то ли сказалось что-то другое, но операция по отработанной схеме № 1 длилась дольше обычного – 7 часов 20 минут, а оперированная собака прожила 18 часов и погибла от пневмоторакса. Следующая, оперированная 28 сентября, прожила 3 суток и умерла от той же причины. Третья собака, оперированная 7 октября (в книге указана схема № 2), прожила 15 часов и погибла от отека пересаженного легкого.

О том, что к моменту начала серии операций в питомнике воинской части техника сосудистого шва В.П. Демиховым была более или менее отработана (возможно, в отпуске), говорит тот факт, что несколько последовавших одна за другой неудач произошли от осложнений со стороны легких, а не со стороны сосудистого шва. В качестве ассистента и операционной сестры в питомнике работали те же А.Е. Гурвич и студентка В. Ивенина, а наркоз и искусственную вентиляцию легких обеспечивал В.М. Горяйнов.

Несмотря на неудачи, 20 октября 1946 г. В.П. Демихов рискнул провести давно им задуманную операцию ортотопической пересадки комплекса «сердце–легкие». После мобилизации трансплантата комплекс был помещен в раствор Рингера, а его сосуды были соединены с сосудами реципиента резиновыми трубками со стеклянными канюлями так, что во время извлечения подлежащего замене комплекса органов кровообращение в трансплантате осуществлялось за счет собаки-реципиента, а дыхание – через вставленную в трахею трубку. После размещения трансплантата в грудной клетке реципиента его аорта и полые вены были соединены с периферическими концами одноименных сосудов, после чего сердцебиение с частотой 78 ударов в минуту было восстановлено. Но при соединении трахеи собака погибла от асфиксии на операционном столе. Помимо предыдущих участников в операции принимала участие студентка Курносова.

Прошли 8 месяцев с момента начала его работы в МПМИ[1]. Всего было сделано 16 операций: примерно по 2 в месяц. А далее наступил обычный

[1] Московский пушно-меховой институт.

осенний день 25 октября 1946 г. Операция по ставшей стандартной схеме № 1 длилась стандартное время – 6 часов. Состав бригады – тот же. После восстановления дыхания собаку с дополнительным сердцем и легким от щенка сняли со стола, согрели, привели в чувство и оставили на ночь под присмотром солдата – служителя питомника.

Утром следующего дня на стол взяли другую. И тоже сняли со стола живой, с работающим трансплантатом. Во время этой операции В.П. Демихов на время забыл о вчерашней. Но каково было его удивление, когда он увидел, что она стоит и жадно лакает воду. Собака, оперированная 26 октября, на следующий день погибла от геморрагического шока. На вскрытии оказалось, что с коллоидной манжетки, соединявшей полые вены, соскочила лигатура. Очевидно, это произошло при ее вставании и натяжении шва весом трансплантата.

Но «хвостатая пациентка», оперированная 25-го числа, была жива! Причем она не просто жила. Она радовалась жизни – ела кашу, пила воду, ласкалась, когда В.П. Демихов гладил ее или менял повязку.

Трудно сказать, когда он сумел посвятить в свои эксперименты такого «физиологического монстра» тех лет, как Евгений Борисович Бабский, но факт остается фактом – под вечер 28 октября 1946 г. именитый профессор-физиолог на своей личной машине привез В.П. Демихова и его «пациентку» из Новогиреево в НИИ рентгенологии и радиологии (НИИ РиР) им. В.М. Молотова на Солянке в лабораторию кандидата медицинских наук П.Н. Мазаева, где утром 29 октября собаке была сделана рентгеноскопия грудной клетки.

Наверное, сам экспериментатор, Е.Б. Бабский и П.Н. Мазаев ликовали так же, как в свое время сделавший первую рентгенограмму *C. Röntgen*, когда на экране они отчетливо увидели два одновременно работающих сердца! Но 30-го числа случилось несчастье. Во время проведения рентгенокимографии собака оступилась и упала с рентгеновского стола высотой 1 метр, после чего ее состояние резко ухудшилось. Животное пришлось отвезти обратно в питомник, где 2 ноября собака погибла от пиопневмоторакса – разошелся нагноившийся трахеобронхиальный шов.

Надо сказать, что никаких антибактериальных лекарств в послеоперационном периоде В.П. Демихов тогда не применял, ограничиваясь соблюдением асептики и антисептиками (возможно, этиловым спиртом, риванолем или борной кислотой) во время операции. Да и что тогда можно было применить собакам, если, как вспоминал Е.М. Мешалкин, сердечным больным в клинике А.Н. Бакулева в послевоенные годы пенициллин приходилось добывать по большому блату через знакомых в Министерстве здравоохранения[2]. Добавим, что на вскрытии, на котором присутствовал неизвестный нам доктор Кучеренко, в месте артериального шва был обнаружен свежий тромб.

И все же это был первый ощутимый успех. Мало того, что собака с дополнительным сердцем прожила 5 суток. Результаты операции удалось зафиксировать и продемонстрировать на рентгеновском экране крупным специалистам-медикам: клиническому физиологу, будущему академику АН УССР, профессору Е.Б. Бабскому и рентгенологу, будущему члену-корреспонденту АМН СССР, профессору П.Н. Мазаеву.

Правда, рентгенокимограмму двух работающих сердец сделать не удалось. Так что опять пришлось начинать все с начала.

Хлопоты с первой успешно прооперированной и выжившей собакой с дополнительным сердцем и долей легкого отняли много времени и сил. Поэтому следующую операцию по схеме № 1 В.П. Демихов сделал только 12 ноября (в книге она ошибочно описана под датой 12 октября). Следующие 3 дня пересаженное сердце сокращалось в собственном ритме, немного отличавшемся от хозяйского. 16 и 17 ноября в НИИ РиР П.Н. Мазаев выполнил рентгенокимографию двух сокращающихся с ритмом 102 и 118 ударов в минуту сердец. Как собака была доставлена в Москву, мы не знаем, но в дневнике наблюдения за животным от 17 ноября имеется еще одна запись: «В 11.30–13.00 – перевозка собаки в тесном ящике на руках в трамвае из НИИ РиР в Московский областной институт физических методов лечения для ЭКГ-исследования пересаженного сердца. Во время пути состояние собаки резко ухудшилось, в конце пути, на пороге клиники, при перевертывании в ящике собака скончалась».

Напомним, что МОИФМЛ[3] располагался по адресу: ул. Петровка, дом 25. Так что, скорее всего, ящик с собакой нес в руках или вез на какой-нибудь тележке с Солянки на Петровку сам экспериментатор. Но только до порога клиники.

Во время вскрытия животного в МОИФМЛ, проведенного, как это следует из протокола операции, в присутствии кандидата медицинских наук В.Л. Феддера и аспиранта кафедры нормальной анатомии Сосунова (зав. кафедрой – проф.

[2] *Мешалкин Е.Н.* До высот искусства. – Новосибирск, 1997.
[3] Московский областной институт физических методов лечения.

В.Т. Талалаев), было обнаружено, что смерть наступила от пиопневмоторакса из-за расхождения трахеобронхиального шва. Сшитые сосуды были проходимы и, что важно, внешний вид сердца донора не отличался от сердца реципиента, хотя с момента пересадки прошли 5 суток.

Обратите внимание на то, к кому В.П. Демихов принес (или привез) животное. Ведь это был тот самый В.Л. Феддер, под началом которого в 1937–1938 гг. он постигал основы физиологии животных в Воронежском университете. Очевидно, в 1946 г. В.Л. Феддер работал в Москве (возможно, в МОИФМЛ) и согласился помочь своему бывшему студенту с электрокардиографическим исследованием. Оно и понятно. Громоздкие немецкие электрокардиографы тогда были далеко не во всех клиниках Москвы.

Кроме того, вскрытие проводилось в МОИФМЛ, а кафедра В.Т. Талалаева, ассистент которой на нем присутствовал, располагалась в МОНИКИ на ул. М. Щепкина. А это значит, что о работе В.П. Демихова уже тогда в Москве знали многие: тот же В.Т. Талалаев или же Е.Б. Бабский, работавший в Московском педагогическом институте им. В.И. Ленина. И многие ему бескорыстно помогали.

Но из этого можно сделать и другой вывод – об условиях работы В.П. Демихова, который работал в одном месте (МПМИ, г. Балашиха), оперировал в другом (в/ч 74390, Новогиреево), рентгенографию делал в третьем (НИИ РиР, ул. Солянка, Москва), а электрокардиографию – в четвертом (МОИФМЛ, ул. Петровка, Москва). Мы не знаем, насколько была в 1946 г. оснащена кафедра физиологии МПМИ, но то, что условий для экспериментальной хирургической работы там не было никаких, совершенно ясно. Так делалась история трансплантологии. Но также совершенно ясно, что в лице П.Н. Мазаева он нашел своего сторонника и помощника. Потому что следующие несколько опытов В.П. Демихов провел в его лаборатории рентгенофизиологии НИИ РиР.

Уже 18 ноября, то есть на следующий день после смерти собаки, прожившей 5 суток, в присутствии съемочной группы киностудии «Диафильм» В.П. Демихов провел пересадку сердца и легкого щенка взрослой собаке по схеме № 1. Операция продолжалась 5 с половиной часов, а все ее основные этапы снял на кинопленку кинооператор по фамилии Клещ. Помимо сотрудников В.П. Демихова, на операции присутствовал П.Н. Мазаев, но оперированная собака умерла от пневмоторакса через час после наложения последних швов.

Оперированной 22 ноября собаке спустя сутки была снята рентгенокимограмма, но и она вскоре погибла от гемопневмоторакса – соскользнула лигатура с перевязанной ветви легочной артерии трансплантата. Однако места соединения других сосудов на вскрытии оказались проходимы.

3 декабря 1946 г. опять же в лаборатории П.Н. Мазаева В.П. Демихов выполнил первую операцию замены доли правого легкого без сердца (рис. 1). Смерть наступила через сутки от гемоторакса из неперевязанной ветви легочной артерии. Опять – осложнение от невнимательности и усталости.

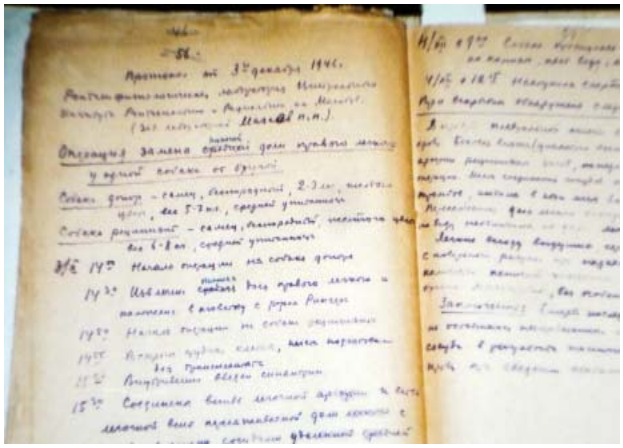


Рис. 1. Автограф В.П. Демихова: «Операция замены нижней доли правого легкого у одной собаки от другой» (Протокол от 3 декабря 1946 г.; из фондов НИЦ «Медицинский музей РАМН». Фото автора)

15 декабря там же В.П. Демихов пересадил изолированное дополнительное сердце без легких. На этот раз в протоколе операции эта схема пронумерована как «схема № 2». Очевидно, что в 1946 г. все операции по пересадке дополнительного сердца с легким обозначались как схема № 1, а по пересадке сердца без легкого – как схема № 2. Впоследствии все они были еще раз пронумерованы, так как вошли в раздел «Пересадка второго, дополнительного сердца» главы III «Гомопластическая пересадка органов», и эта операция уже идет как схема № 3. Пересаженное сердце работало 2 суток. 17 декабря (в книге – 17/II) собака умерла от двустороннего пневмоторакса и асфиксии.

Подчеркнем, что в послеоперационном периоде всем животным без исключения откачивали воздух и кровь из плевральных полостей, давали сульфонамиды (сульфатиазол) *per os*, вводили антикоагулянты (синартрин). Полагаем, что это был не только минимум того, чем располагал В.П. Де-

михов, но и максимум, что можно было сделать в то время. А если к этому приплюсовать рентгенокимографию и электрокардиографию, то можно сказать, что он располагал всеми доступными ему методами наблюдения и лечения оперированных животных.

Вот только если бы еще все эти методы можно было совместить в одном месте! Интересно, где и как В.П. Демихов «доставал» дефицитнейшие сульфонамиды и синартрин? Ясно же, что он получал их не со склада или из аптеки своего института.

В том первом послевоенном году в его нелегкой жизни скромного хирурга-экспериментатора произошло еще два очень важных события. В октябре он женился на Лие Николаевне, с которой в полном согласии прожил более полувека, а вскоре не без помощи своего двоюродного брата, генерал-полковника С.М. Штеменко, занимавшего высокий пост в Генштабе Минобороны, получил маленькую комнатку в коммуналке по адресу: ул. Малая Бронная, д. 16, кв. 35. В ней Владимир Петрович прожил с семьей почти 10 лет.

Но продолжать В.П. Демихову, сотруднику Внешторгового института, экспериментальную работу в НИИРиР им. В.М. Молотова Минздрава СССР, несмотря на благосклонное отношение к нему директора, профессора С.А. Рейнберга, и поддержку П.Н. Мазаева, далее было невозможно. А в МПМИ – нельзя. К такому выводу можно прийти на основании того, что, во-первых, никаких экспериментов с 15 декабря 1946 г. по 23 августа 1947 г. (т.е. в течение более 8 месяцев) В.П. Демихов не проводил, а во-вторых, отчаявшись найти понимание, весной 1947 г. он написал письмо на имя президента АМН СССР академика Н.Н. Аничкова с просьбой поддержать его работы и создать ему соответствующие условия для их продолжения в одном из клинических академических институтов. Наиболее подходящим для этого был Институт клинической и экспериментальной хирургии АМН СССР.

Кто подсказал В.П. Демихову такой шаг? Полагаем, что П.Н. Мазаев. Дело в том, что, с одной стороны, он выполнял докторскую диссертацию по прижизненной кардиовазографии, и ему был нужен хирург, оперировавший на сердце[4], а с другой, годом позже П.Н. Мазаев сам перешел в этот институт, который с 10 июля 1948 г. стал называться Институтом хирургии АМН СССР. Причем в первые годы работы его как ученого интересовала... проблема пересадки органов и оценки их жизнеспособности рентгенологическими методами[5]. То есть, как раз то, чем занимался В.П. Демихов.

Но время, пропавшее для экспериментов, было потрачено не зря. В апреле 1947 г. доклад В.П. Демихова на тему «Гомопластическая замена сердца и легких в эксперименте на собаках» был заслушан на заседании Московского физиологического общества, а 6 мая 1947 г. Бюро Президиума АМН СССР в составе двух вице-президентов, академиков П.А. Куприянова и И.В. Давыдовского, и академика-секретаря П.Г. Сергиева рассмотрело инициированный Н.Н. Аничковым вопрос «О работах ассистента кафедры физиологии Звероводческого института МВТ СССР В.П. Демихова по пересадке сердца у теплокровных животных». Крупнейшие советские ученые – хирург, патолог и эпидемиолог – сочли эти работы интересными и постановили «поручить и.о. академика-секретаря переговорить с действительным членом АМН СССР С.С. Юдиным об обеспечении за счет штатов и сметы Института клинической и экспериментальной хирургии АМН СССР тов. В.П. Демихова всем необходимым для продолжения его интересных исследовательских работ»[6].

Ровно через месяц, 6 июня 1947 г., академик-секретарь Н.Г. Егоров сообщил Президиуму, что «согласно договоренности с заместителем профессора Юдина Петровским, Демихов взят на работу». А 10 июня В.П. Демихов был зачислен младшим научным сотрудником экспериментально-хирургического отделения Института клинической и экспериментальной хирургии АМН СССР.

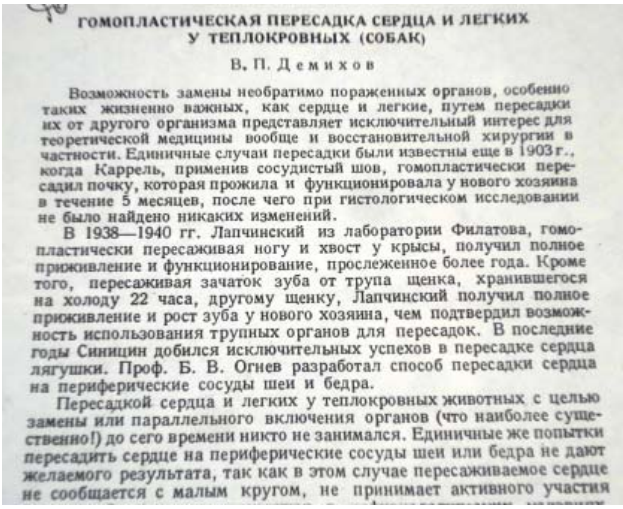
Так для него начался новый период его жизни и деятельности.

Но прежде чем приступить к анализу результатов работы В.П. Демихова в Институте хирургии, расскажем о том, как после принятия Президиумом АМН СССР положительного решения по его вопросу в мае 1947 г., с докладом на тему «Гомопластическая замена сердца и легких в эксперименте на собаках» он выступил сразу на двух крупных форумах: заседании Московского общества патофизиологов и на I Всесоюзной конференции по грудной хирургии (рис. 2).

[4] В те годы в СССР операции на сердце в клинике еще не проводились. Первая такая операция – перевязка открытого артериального протока – состоялась 24 сентября 1948 г.

[5] *Л.С. Коков, П.Н. Мазаев. Эпоха – человек – поиск: Актовая речь на Ученом совете ИХВ 13 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 8–10.*

[6] Копия Протокола 20-го заседания Бюро Президиума АМН СССР от 6 мая 1947 г. с рукописными вставками. Сохранена орфография текста.



ГОМОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПЕРЕСАДКА СЕРДЦА И ЛЕГКИХ У ТЕПЛОКРОВНЫХ (СОБАК)

В. П. Демихов

Возможность замены необратимо пораженных органов, особенно таких жизненно важных, как сердце и легкие, путем пересадки их от другого организма представляет исключительный интерес для теоретической медицины вообще и восстановительной хирургии в частности. Единичные случаи пересадки были известны еще в 1903 г., когда Каррель, применив сосудистый шов, гомопластически пересадил почку, которая прожила и функционировала у нового хозяина в течение 5 месяцев, после чего при гистологическом исследовании не было найдено никаких изменений.

В 1938—1940 гг. Лапчинский из лаборатории Филатова, гомопластически пересаживая ногу и хвост у крысы, получил полное приживление и функционирование, прослеженное более года. Кроме того, пересаживая зачаток зуба от трупа щенка, хранившегося на холоду 22 часа, другому щенку, Лапчинский получил полное приживление и рост зуба у нового хозяина, чем подтвердил возможность использования трупных органов для пересадок. В последние годы Синицин добился исключительных успехов в пересадке сердца лягушки. Проф. Б. В. Огнев разработал способ пересадки сердца на периферические сосуды шеи и бедра.

Пересадкой сердца и легких у теплокровных животных с целью замены или параллельного включения органов (что наиболее существенно!) до сего времени никто не занимался. Единичные же попытки пересадить сердце на периферические сосуды шеи или бедра не дают желаемого результата, так как в этом случае пересаживаемое сердце не сообщается с малым кругом, не принимает активного участия

Рис. 2. Демихов В.П. Гомопластическая пересадка сердца и легких у теплокровных (собак) // Вопросы грудной хирургии. – Т. III. – М.: Медгиз, 1949. – С. 42–45. Первое сообщение о пересадках жизненно важных органов в эксперименте, проведенных В.П. Демиховым в 1946–1947 гг. в Московском пушно-меховом институте, сделанное на I Всесоюзной конференции по грудной хирургии (Москва, май 1947 г.)

Конечно, его выступления перед физиологами в апреле и патофизиологами в мае были важны, но все же на его докладе перед хирургами остановимся особо, и вот почему. С одной стороны, на этой первой, да еще Всесоюзной конференции, собравшей элиту советской хирургии, В.П. Демихов впервые выступил перед специалистами, оперировавшими на легких, пищеводе, средостении, перикарде, сердце (в основном, при его ранениях). Но с другой, он выступил, имея минимальный опыт экспериментальной работы (чуть больше года) и более чем сомнительные результаты. Зачем? Полагаем, чтобы быть услышанным и поддержанным теми, для кого он в первую очередь работал. Ведь он прекрасно понимал, что ему, биологу, вход в клиническую операционную запрещен.

О чем же говорил этот, по сути дела – начинающий, но уже довольно образованный и уверенный в правоте избранного пути трансплантолог-экспериментатор?

Во-первых, В.П. Демихов подчеркнул, что возможность замены необратимо пораженных сердца и легких путем пересадки их от другого организма представляет исключительный интерес для теоретической медицины вообще и восстановительной хирургии, в частности. Во-вторых, он упомянул о своих предшественниках – *A. Carrel* и его пересадке почки на сосуды шеи мелким животным, А.Г. Лапчинском и его пересадках конечностей и хвостов крысам, Н.П. Синицыне и его пересадках сердца лягушкам и Б.В. Огневе и его способах пересадки сердца на сосуды шеи и бедра теплокровным. Наконец, в-третьих, он рассказал о своих опытах по пересадке сердца и легких у собак с целью замены или параллельного включения органов (что, по его представлению, было *наиболее существенным*), отметив, что до него этим никто не занимался.

Правда, по нашим подсчетам, к этому времени он провел 25 операций вместо 47, упомянутых в докладе. Возможно, впрочем, что отработка отдельных этапов была выполнена на трупах собак или в острых опытах, поэтому в журналы наблюдений попали только те животные, опыты на которых предполагались быть хроническими. Во всяком случае, В.П. Демихов рассказал о разработанных им методиках пересадки сердца с долей легкого (схема № 1[7], шов двух сосудов и бронха), дополнительного сердца (схема № 2[8], шов четырех сосудов), сердечно-легочного комплекса (шов трех сосудов и трахеи), легкого и его доли (шов двух сосудов и бронха) (рис. 3, 4). Затем он сообщил, что из оперированных по схемам № 1 и № 2 выжили 7 собак со сроками наблюдения от 2 до 5 суток, и изложил свои соображения о возможности гомопластических пересадок органов:

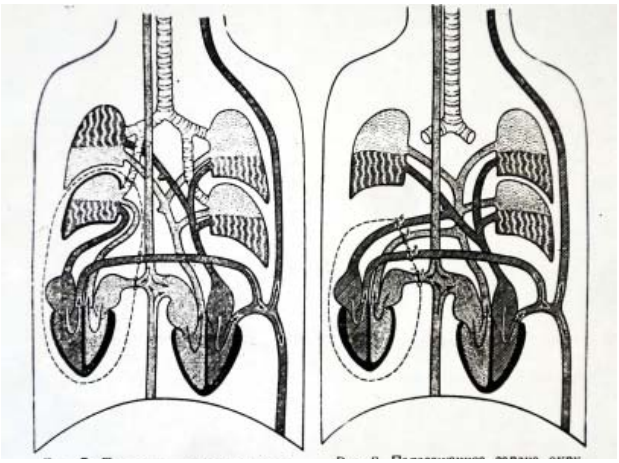


Рис. 3. Схема пересадки сердца с долей легкого (слева) и изолированного дополнительного сердца (справа) по В.П. Демихову // Вопросы грудной хирургии. – Т. III. – М.: Медгиз, 1949. – С. 43

[7] В книге – № 1 и № 2.
[8] В книге – № 3.

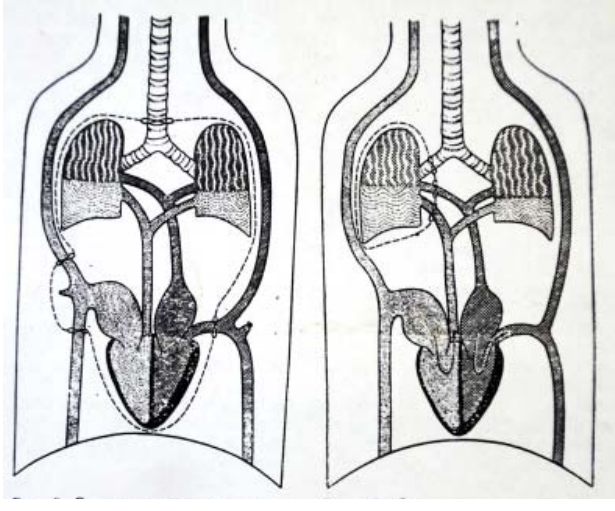


Рис. 4. Схема пересадки сердца с долей легкого (слева) и изолированного дополнительного сердца (справа) по В.П. Демихову // Вопросы грудной хирургии. – Т. III. – М.: Медгиз, 1949. – С. 44

«Успех гомопластической пересадки целых органов зависит главным образом от немедленного восстановления питания пересаженной ткани с помощью тщательного сшивания кровеносных сосудов. Выполнение функциональной рабочей нагрузки пересаженным органом благоприятствует его приживлению в силу закона функционального раздражения Ру. Между тем многие авторы при гомопластических пересадках не соблюдали этих условий, что приводило к отрицательным результатам»[9]

Подчеркнем, что все его доказательства легко укладывались в прокрустово ложе «самого современного и передового» на то время мичуринско-лысенковского учения, согласно которому успех гомопластической пересадки органов зависел от изменения обмена веществ в трансплантате, обусловленного его «немедленным» включением в кровоток организма хозяина.

Свое мнение В.П. Демихов дополнил широко известным в те годы «законом функционального раздражения» швейцарского хирурга *C. Roux*[10], указав причину неудач своих предшественников – несоблюдение или недостаточное соблюдение этих условий[11].

Конечно, сегодня все это выглядит весьма примитивно, и большинство общепринятых в советской физиологии 1940-х гг. взглядов радикально пересмотрено. Но убеждение В.П. Демихова в том, что «параллельно включенное пересаженное [донорское] сердце может брать на себя основную нагрузку по поддержанию кровообращения на нормальном уровне в случае резкого ослабления сердечной деятельности реципиента» не может не восхищать. Ведь этим наблюдением он по сути дела заложил теоретические основы *вспомогательного кровообращения*!

Говорили, что новизну сообщения молодого биолога отметил один из главных участников конференции – член-корреспондент АМН СССР А.Н. Бакулев. Конечно, А.Н. Бакулев не мог не знать о согласии Президиума АМН СССР предоставить докладчику возможность продолжать его исследования в клиническом институте и, возможно, просто подыграл данному событию, потому что этой похвалой одного из лидеров грудной хирургии СССР все и ограничилось.

Конференция прошла. Начались хирургические будни. Однако проведенными впервые в мире пересадками сердца и легких в эксперименте никто из участников Всесоюзного форума не заинтересовался. Да и в Институте хирургии АМН СССР, переживавшем в 1946–1948 гг. трудные времена реорганизации, смены базы и руководства, до нового сотрудника и его опытов, похоже, никому не было дела. Тем не менее именно в его стенах в августе 1947 г. В.Д. Демихов продолжил свои удивительные исследования.

(Продолжение следует)

[9] *Демихов В.П.* Гомопластическая пересадка сердца и легких у теплокровных (собак) // Вопросы грудной хирургии. Т. 3. – М.: Медгиз, 1949. – С. 42–43.
[10] Одним из его «советских аналогов» было учение о нервной трофике А.Д. Сперанского (замена сильного раздражения слабым для стимуляции заживления), исповедовавшееся школой А.В. Вишневского.
[11] Напомним, что точно так же думал в 1905 г. и *A. Carrel.*

Правила приема публикаций

Все представляемые статьи должны быть оригинальными.

Статьи принимаются в электронном виде на любых носителях.

Не принимаются к печати работы, переданные (или принятые) для публикации в другие печатные или электронные издания средств массовой информации.

Наличие распечатки статьи на бумаге, включая реферат, рисунки, таблицы, подрисуночные подписи, список литературы, обязательно!

Обзорные статьи должны быть объемом 10–12 стр., включая до 60 литературных источников.

Статьи в рубрику «Случай из практики» с описанием редких заболеваний, необычных проявлений или сочетаний заболеваний, ошибок и трудностей диагностики и т.п. – объемом не более 4–5 стр., 3 ил., 15 источников литературы.

Оригинальные тематические статьи должны быть структурированы следующим образом: титульные данные, реферат (не более ½ стр.), включающий ключевые слова (не более десяти), разделы: «Введение», «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы», «Литература». При необходимости могут использоваться и другие заголовки и подзаголовки. Объем статей – до 8 стр. и не более 30 литературных источников.

Титульные данные должны содержать:

– название статьи;

– ФИО авторов с указанием ученой степени (проф. И.И. Иванов) и места работы;

– полное название учреждения и его местонахождение;

– точный адрес одного из авторов (с указанием имени и отчества, телефона, e-mail);

– подписи всех авторов.

Реферат не должен включать название статьи, повторы текста, необходимо дать краткое описание основных приемов, наиболее важных результатов и основных выводов, отметить новые аспекты исследований.

Собственно текст должен обязательно включать ссылки на все иллюстрации (рис. 1) и т.д., таблицы (табл. 1) и т.д., на библиографические источники [1] по мере их упоминания, начиная с цифры 1 (сквозная нумерация).

Текст набирается 12-м кеглем через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см в текстовом редакторе *Microsoft Word* либо в другом аналогичном текстовом редакторе, но с сохранением в формате *.doc*, *.docx*, *.txt*.

Таблицы должны иметь свой порядковый номер по порядку расположения в тексте (сквозная нумерация) и название, не повторяющееся в тексте. Все незаполненные графы отмечаются прочерком. В таблице не должно быть никаких сокращений и аббревиатур, не упоминающихся в статье.

Иллюстрации к статье представляются отдельно в виде графических файлов с расширением *.tif*, *.jpg*, *.eps*:

– с разрешением не менее 300 *dpi* при ширине 85 мм;

– наличие иллюстраций только в текстовом файле недопустимо;

– если в иллюстрациях используются разные текстовые обозначения, то они должны быть выполнены в отдельном графическом слое.

Подрисуночные подписи обязательны, они не должны повторять основной текст, а являться его пояснением; нумерация – в соответствии с номером иллюстрации. Если на рисунке есть цифры, стрелки, символы, буквы, то они должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

Библиографические ссылки (список использованной литературы) необходимо оформлять по ГОСТу 7.1-2004, они должны быть пронумерованы в порядке цитирования или упоминания в тексте, необходимо придерживаться сквозной нумерации.

Примеры оформления литературных источников:

Статья в журнале с одним автором:

Llovet, J.M. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation / J.M. Llovet // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – № 6. – P. 1434–1440.

Статья в журнале с двумя авторами:

Llovet, J.M. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation / J.M. Llovet, J. Fuster // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – № 6. – P. 1434–1440.

Статья в журнале с тремя авторами:

Llovet, J.M. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation /

J.M. Llovet, J. Fuster, J. Bruix // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – № 6. – P. 1434–1440.

Статья в журнале с четырьмя авторами и более:

Accuracy of staging as a predictor for reccurence after liver transplantation for hepatocel-lular carcinoma / S.A. Shah [et al.] // Transplantation. – 2006. – Vol. 81. – № 12. – P. 1633–1639.

Диссертация:

Синютин, А.А. Влияние послеоперационного плазмафереза на функцию и внутриорганный кровоток почечного аллотрансплантата: Дис. ... канд. мед. наук / А.А. Синютин. – М., 2005. – 134 с.

Монография:

Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутия. – М.: АирАрт, 2011. – 420 с. Миланов, Н.О. Микрохирургия в стране. 30 лет пути / Н.О. Миланов. – М. : АирАрт, 2003. – 24 с.

Глава из книги:

Phillips, S.J. Hypertension and stroke / S.J. Phillips, J.P. Whisnant // Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management / J.H. Laragh; ed. B.M. Brenner. – 2nd ed. – New York: Raven Press, 1995. – P. 465–478.

Информация в библиографических ссылках должна включать следующее:

Статьи: фамилия, инициалы автора; название статьи с сохранением орфографии и отметок оригинала; название журнала соответственно аббревиатуре *Index Medicus* или его полное название, если аббревиатуры в *I. M.* нет; год выпуска, том, номер, страницы (начало и конец статьи).

Монографии: фамилия, инициалы автора; название монографии, идентичное оригиналу; место издания; название издательства; год издания, количество страниц издания.

Главы из монографии: фамилия, инициалы автора; название главы, идентичное оригиналу; полная информация о титульном авторе (авторах) монографии; название монографии, идентичное оригиналу; место издания; название издательства; год издания; страницы (начало и конец главы).

Статьи из сборников: фамилия, инициалы авторов; название статьи; название монографии, идентичное оригиналу; место издания; название издательства; год издания; страницы (начало и конец статьи).

Статьи, присланные в журнал, рецензируются.

Статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи следует направлять по e-mail: transplantolog.org@mail.ru

Научно-практический журнал

Формат 60x90/8. Объем 6,25 п. л. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии
ОАО «ВПК «НПО машиностроения»
143966, Московская область, г. Реутов,
ул. Гагарина, д. 35

MODERN THERAPY FORWARD THINKING

АДВАГРАФ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

АДВАГРАФ®

такролимус, капсулы пролонгированного действия

КОНТРОЛЬ ВО ИМЯ ЖИЗНИ

astellas | TRANSPLANT

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел. (495) 737-07-55

© 2010 Astellas Pharma Europe Ltd. ADV

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА

Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации[1]

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%[1]
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии[1]
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и антивирусный эффект[1,2]

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма
Эверолимус. Таблетки 0.25 мг, 0.5 мг, 0.75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0.1 мг, 0.25 мг.

Показания
Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы
Рекомендуемая доза составляет 1.5 мг/сут в два приема (0.75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.
Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови.
Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.
Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

Меры предосторожности
Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличьий анти-тимоцитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, 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 прогрессирующй множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У de-novo реципиентов почки возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом® у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитичекого уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применение 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.
Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.
Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

Взаимодействия
Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутином или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.
Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата со Зверобоем продырявленным, эритромицином, флюконазолом, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протеаз и препаратами для лечения ВИЧ. Следует избегать использования живых вакцин, грейпфрутового сока и грейпфрута.

Побочное действие
Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении препарата Сертикан® в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами были лейкопения, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, перикардиальный или плевральный выпоты.
Часто отмечались: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, пневмония, сепсис, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, тромбоцитопеническая пурпура/ гемолитикоуремический синдром гипертриглицеридемия, впервые выявленный сахарный диабет, лимфоцеле, венозная тромбоэмболия, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертензия, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция.
Иногда наблюдались: раневые инфекции, гемолиз, панцитопения, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит, печеночные нарушения, желтуха, нарушения показателей печеночной функции, сыпь, миалгия, некроз почечных канальцев, пиелонефрит.
Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

Примечание для врача
Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Сертикан таблетки: № ЛС-002282 от 29–07–2011. Сертикан диспергируемые таблетки: № ЛС-002281 от 07-02-2012.

Литература. 1. Tedesco-Silva H. et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2010; 10, 1401–1413. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 2005;80:883–889.

СЕРТИКАН®
эверолимус

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел. (495) 967 1270; факс (495) 967 1268; www.novartis.ru

Защити будущее сегодня

104543/Certican/A4/03.13/13600