ISSN 2074-0506

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Ежеквартальный
научно-практический
журнал

в номере:

Передача инфекционных возбудителей от органов донора реципиенту. Нужны ли изменения в оценке рисков?

Применение телапревира для лечения гепатита С у больных, перенесших трансплантацию печени

Трансплантация поджелудочной железы

1/15

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. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг. *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. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, приливы, зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию. **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, липосомальным амфотерицином В, рифампицином. **Форма выпуска:** Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг. **Срок годности:** Лиофилизат – 3 года. Восстановленный раствор – не более 24 часов. Раствор для инфузий – не более 48 часов.

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

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис, ЛП 001066-24.12.13. **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.

ООО «Пфайзер»
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

WRUERXMO14007

ISSN 2074-0506
Основан в 2009 г.

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

МОО «Общество трансплантологов»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
ПИ № ФС77-52997 от 1 марта 2013 г.

Учредители журнала:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов»

Журнал является рецензируемым изданием

Тираж 1000 экземпляров

Периодичность: 4 выпуска в год

Индекс в каталоге ОАО Агентства «Роспечать» 70014

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

Размещение рекламы
+7 (495) 625-41-75

Зав. редакцией:
К.В. Вакушина

Корректор:
Н.Г. Строилова

Дизайн и верстка:
С.Н. Майорова
В.Е. Умников

Переводчик:
Е.А. Меркулова

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.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
чл.-кор. РАН **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)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
канд. мед. наук **В.Ю. Абрамов** *(Москва)*
д-р мед. наук **И.В. Александрова** *(Москва)*
д-р мед. наук **Н.В. Боровкова** *(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)*
канд. мед. наук **А.В. Пинчук** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **С.В. Смирнов** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **В.В. Соколов** *(Москва)*
канд. мед. наук **Е.А. Тарабрин** *(Москва)*
д-р мед. наук **А.А. Темнов** *(Москва)*
проф., д-р мед. наук **В.Б. Хватов** *(Москва)*

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

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

1 '15

ISSN 2074-0506
Founded in 2009

TRANSPLANTOLOGIYA

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department

The Interregional
Public Organization
«Association of Transplantologists»

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roscomnadzor). Registration Certificate: ПИ № ФС77-52997 issued on 1 March, 2013.

The Founders of the Journal:
N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department

The Interregional Public Organization
«Association of Transplantologists»

The Journal is a peer-reviewed scientific publication

Circulation: 1000 copies

Frequency: 4 issues per year

Subscription Index in the Catalogue of Open Joint Stock Company Rospechat Agency: 70014

Address:
3 Bolshaya Sukharevskaya Square
Moscow 129090 Russia
Phone/Fax:+7 (495) 621-01-83
E-mail: transplantolog.org@mail.ru
E-mail URL: www.transplantolog.org

Advertising:
+7 (495) 625-41-75

Managing Editor:
K.V. Vakushina

Proof-reader:
N.G. Stroilova

Design and layouts:
S.N. Mayorova
V.E. Umnikov

Translator:
E.A. Merkulova

In case of partial or complete reproduction of the journal materials, the reference to "Transplantologiya" Journal is mandatory.

Editors bear no responsibility for the content of published promotional materials.

The opinions or assertions contained in published material pertain to the authors and may differ from those of the Editorial Board.

EDITOR-IN-CHIEF
Cor. Member RAS **M.Sh. Khubutiya** *(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)*

EDITORIAL STAFF
V.Yu. Abramov, Cand. Med. Sci. *(Moscow)*
I.V. Aleksandrova, Dr. Med. Sci. *(Moscow)*
N.V. Borovkova, 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)*
A.V. Pinchuk, Cand. Med. Sci. *(Moscow)*
Prof. **S.V. Smirnov,** Dr. Med. Sci. *(Moscow)*
Prof. **V.V. Sokolov,** Dr. Med. Sci. *(Moscow)*
E.A. Tarabrin, Cand. Med. Sci. *(Moscow)*
A.A. Temnov, Dr. Med. Sci. *(Moscow)*
Prof. **V.B. Khvatov,** Dr. Med. Sci. *(Moscow)*

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

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

1 '15

Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию очередной выпуск журнала «Трансплантология». Мы продолжаем публикацию материалов, посвященных органному донорству. В этом номере журнала представлены рекомендации и современные взгляды ведения потенциального донора со смертью мозга, а также статья, в которой обсуждается риск заражения реципиента посредством донорского органа.

Следует отметить, что соблюдение стандартов при проведении интенсивной терапии донора со смертью мозга позволяет не только оптимизировать состояние органов, но и способствует восстановлению их обратимых функциональных нарушений, что, несомненно, влияет на результаты последующих трансплантаций. Хотелось бы в очередной раз вернуться к вопросам клинического проявления смерти мозга, обратить внимание, прежде всего, врачей-реаниматологов на эту проблему. Если уровень сознания у пациента после черепно-мозговой травмы, инсульта и пр. по шкале комы Глазго составляет 3 балла, то следует провести диагностику смерти мозга, так как в это же время в Листах ожидания находятся больные, которым нужны легкие, сердце, печень, поджелудочная железа, почка, и они умрут, если не найти им донора. Каждый орган спасает жизнь одного из этих пациентов.

В статье, посвященной возможным рискам заражения бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями реципиента посредством донорских органов, авторы поднимают очень важную проблему. С одной стороны, существует риск заражения реципиента и, как следствие, ухудшение ближайших или отдаленных результатов оперативного вмешательства. С другой стороны, использование органов от инфицированных доноров, не представляющих опасность для реципиента, позволяет увеличить количество трансплантаций. Представленный обзор литературных данных свидетельствует о том, что следует совершенствовать программы оценки доноров, исходя из результатов современных исследований, и регулярно вносить изменения в скрининг доноров органов для эффективного использования донорского пула. Предлагаю специалистам в данной области трансплантологии обсудить эту важную проблему на страницах журнала.

Также мы представляем ряд наших традиционных разделов, с которыми вы ознакомитесь, прочитав этот номер журнала.

Искренне надеемся, что представленные материалы помогут научным сотрудникам по-новому взглянуть на научную работу, позволят клиницистам нашей страны с успехом внедрять передовые высокотехнологичные методы лечения в свою повседневную практику и в целом улучшить результаты трансплантации солидных органов.

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

С уважением, главный редактор
журнала «Трансплантология»,
президент МОО ОТ,
член-корреспондент РАН
профессор

М.Ш. Хубутия

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции 3

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ

С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова, Т.В. Черненькая, И.И. Уткина
Передача инфекционных возбудителей от органов донора реципиенту. Нужны ли изменения в оценке рисков? 7

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин, Н.И. Гейвандова, А.А. Салиенко,Т.В. Гудзовская, М.С. Новрузбеков
Применение телапревира для лечения гепатита С у больных, перенесших трансплантацию печени 13

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ

Е.В. Усова, М.М. Каабак, А.В. Чжао
Трансплантация поджелудочной железы 23

В.Л. Виноградов
Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 2) 41

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 48

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

С.П. Глянцев
ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. В Институте хирургии имени Вишневского (1947–1955): Первые публикации (1949–1950). «Павловская» сессия АН и АМН СССР (1950). «Рязанская» сессия АМН СССР (1951) 56

ДАТЫ И СОБЫТИЯ

К 75-летию академика РАН Александра Григорьевича Чучалина 66

К 55-летию профессора Яна Геннадьевича Мойсюка 68

CONTENTS

Editorial 3

PROBLEMATIC ASPECTS

S.V. Zhuravel, N.K. Kuznetsova, T.V. Chernenkaya, I.I. Utkina
Transmission of infectious agents from the donor to the recipient. Do we need change in the risk assessment? 7

ACTUAL ISSUES OF TRANSPLANTATION

M.Sh. Khubutiya, V.E. Syutkin, N.I. Geyvandova, A.A. Salienko, T.V. Gudzovskaya, M.S. Novruzbekov
The use of telaprevir for the treatment of hepatitis C in patients undergoing liver transplantation 13

REVIEW ARTICLES AND LECTURES

E.V. Usova, M.M. Kaabak, A.V. Chzhao
Pancreas transplantation 23

V.L. Vinogradov
Management of a potential donor with brain death (part 2) 41

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 48

HISTORY OF MEDICINE

S.P. Glyantsev
Phenomenon of Demikhov. In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955): The first publications (1949–1950). Pavlovsk session of the USSR Academy of Science and Academy of Medical Science (1950) Ryazan session of the USSR Academy of Medical Science (1951) 56

DATES AND EVENTS

The 75th anniversary of Acad. RAS A.G. Chuchalin 66

The 55th anniversary of Professor Ya.G. Moisyuk 68

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г. МОСКВЫ

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

Межрегиональная общественная организация
«ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ»

5 июня 2015 года
6-я Научно-практическая конференция с международным участием
«Московская трансплантология:
Трансплантация органов. Инфекционные осложнения»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас и Ваших коллег принять участие в конференции.

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

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

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

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

Сфера научных интересов:

– Новые технологии в трансплантации солидных органов.
– Современные взгляды на оценку донорских органов.
– Профилактика, диагностика и лечение бактериальных, грибковых и вирусных осложнений в периоперационном периоде.
– Протоколы и стандарты иммуносупрессивной терапии.

В рамках конференции планируются:

– пленарное заседание;
– мастер-класс «Трансплантация печени», модератор – член-корр. РАН М.Ш. Хубутия;
– сателлитные симпозиумы.

Тезисы представлять только в электронном виде до 15 апреля 2015 года на E-mail: transplantolog.org@mail.ru

Авторам тезисов будет дополнительно направлена электронная информация об их включении в материалы конференции.

Участникам предоставляется возможность выступить с докладом или постерной презентацией научного сообщения.

Регистрация участников осуществляется до **30 апреля 2015 года** *с обязательным указанием формы участия.*

Зарегистрированным участникам будут вручены портфели и сертификаты участника конференции, а также мастер-класса и сателлитных симпозиумов, предложен кофе-брейк.

Будет проведена церемония награждения за лучшие статьи в журнале «Трансплантология» за 2014 г. Итоговые материалы конференции будут размещены в 3-м номере журнала «Трансплантология» за 2015 г.

Регистрация участников будет доступна с 1 марта 2015 года на сайте МОО «Общество трансплантологов» www.transplantolog.org, а также www.sklifos.ru и www.neotlmed.ru, где также будет отражаться текущая информация о мероприятии.

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

Передача инфекционных возбудителей от органов донора реципиенту. Нужны ли изменения в оценке рисков?

С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова, Т.В. Черненькая, И.И. Уткина
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
Контакты: Сергей Владимирович Журавель, zhsergey5@gmail.com

В статье обсуждаются возможные риски заражения реципиента бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями посредством донорских органов. Определены инфекционные заболевания, при которых изъятие донорских органов для реципиента противопоказано, и те заболевания, при которых донорские органы можно использовать.

Ключевые слова: донорство органов, передача инфекционных заболеваний, бактериальные и грибковые инфекции.

Transmission of infectious agents from the donor to the recipient. Do we need change in the risk assessment?

S.V. Zhuravel, N.K. Kuznetsova, T.V. Chernenkaya, I.I. Utkina
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

The article discusses the possible risks of infection by bacterial, fungal and viral infections the recipient of donor organs. Identified infectious diseases in which the reserve of donor organs is contraindicated for the recipient and the diseases for which it is possible to use donor organs.

Keywords: organ donation, transmission of infectious diseases, bacterial and fungal infections.

Исключить передачу инфекционного возбудителя посредством донорского органа при трансплантации – одна из важнейших задач профилактики инфекционных осложнений у реципиента. Ее решение имеет определенные сложности, обусловленные ограниченной возможностью сбора анамнеза и проведения развернутых лабораторно-диагностических исследований у потенциального донора. Стандартизация общих подходов к оценке потенциальных доноров органов и тканей является эффективным способом предотвращения передачи инфекционных заболеваний.

В частности, выполнение определенного перечня серологических тестов позволяет исключить возможность парентерального заражения реципиента [1–4].

Согласно национальным клиническим рекомендациям «Посмертное донорство органов» от 2013 г., обязательным для выполнения у потенциального донора является определение антител к вирусу иммунодефицита человека – ВИЧ (анти-HIV), вирусу гепатита С (анти-HCV), поверхностного антигена к вирусу гепатита В (HBsAg), антител к кардиолипину (RPR-скрининговый тест для диагностики сифилиса) и суммарных антител к антигенам бледной трепонемы (EIA Ig M + Ig G) [4].

Риск инфицирования реципиента связан как с тропизмом микроорганизма, так и с трансмиссивностью инфекционных штаммов, однако даже для известных патогенов недостаточно сведений, точно определяющих вероятность заражения ими реципиента. Поэтому необходимо использовать наиболее информативные передовые микробиологические технологии для диагностики инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами.

Своевременная диагностика гнойно-септических осложнений у потенциальных доноров,

находящихся в отделении интенсивной терапии, имеет большое значение как для их эффективного лечения, так и для определения противопоказаний к донорству органов в случае констатации у них смерти мозга [4].

Бактериальная и грибковая инфекция

Абсолютным противопоказанием для использования органов в трансплантологии является наличие у потенциального донора:

– активного туберкулеза;

– неизвестной инфекции ЦНС, энцефалита или менингита;

– инвазивной грибковой инфекции.

Наиболее опасна грибковая инфекция. Если она диагностирована ретроспективно, сведения об этом должны немедленно поступить в трансплантационный центр. В этом случае реципиенту назначают противогрибковую терапию эхинокандинами или липидным комплексом амфотерицина В [5–7].

При пересадке поджелудочной железы двенадцатиперстная кишка входит в состав трансплантируемого комплекса и часто бывает контаминирована грибами рода *Candida*, особенно у пациентов, длительно пребывающих в отделении реанимации. Доноры, находившиеся в реанимационных отделениях более 5 суток, должны рассматриваться как потенциальные источники грибковой инфекции. Кандидозы у реципиентов достаточно часты и агрессивны. Чтобы снизить риск их развития в послеоперационном периоде, в большинстве трансплантационных центров существует протокол, предполагающий промывание двенадцатиперстной кишки донора во время эксплантации амфотерицином В через назоинтестинальный зонд. Также производят превентивное орошение брюшной полости реципиента этим препаратом перед завершением операции [8, 9].

Учитывая, что пребывание потенциального донора в отделении реанимации (особенно свыше 5 суток) всегда сопровождается контаминацией патогенными микроорганизмами, рекомендуется его обязательное бактериологическое обследование. При этом реципиенту назначают антибактериальные препараты широкого спектра действия с момента начала операции, не ожидая результатов бактериологического исследования.

В настоящее время в реанимационных отделениях стационаров увеличивается число больных с инфекциями, вызванными штаммами грамотрицательных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. В случае развития таких заболеваний летальность у реципиентов после трансплантации может превышать 70% [10]. В связи с этим при выявлении бессимптомной контаминации донора карбапенем-резистентными штаммами микроорганизмов необходимо взвешенно оценивать возможность забора органов. При выполнении трансплантации органов от донора, контаминированного такими возбудителями, рекомендуется проводить антибактериальную терапию реципиента с учетом данного факта [11].

При выявлении у потенциального донора бактериемии, вызванной микроорганизмами с низкой вирулентностью, возможен безопасный забор органов для трансплантации [12].

В случае диагностирования у донора сепсиса, вызванного полирезистентными возбудителями (метициллин-резистентными Staphylococus aureus – MRSA, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и т.д.), решение принимается индивидуально. Органы могут быть изъяты для пересадки в случае доказанной чувствительности к антибиотикам и при назначении реципиенту соответствующей адекватной антибактериальной терапии. Донора органов необходимо обследовать на наличие золотистого стафилококка, особенно в тех реанимационных отделениях, в которых этот патоген был частым возбудителем нозокомиальной инфекции. Однако выделение при посеве MRSA без клинических признаков сепсиса также не является противопоказанием для донорства.

Полиорганная недостаточность вследствие тяжелого сепсиса у потенциального донора служит противопоказанием для изъятия органов с целью их трансплантации.

Наличие антител к Treponema pallidum, обнаруживаемых иммуноферментным анализом, раньше являлось противопоказанием к донорству [13]. Однако накопленный экспериментальный и клинический опыт позволил отойти от этого представления и расширить показания к использованию таких донорских органов. Большинство авторов считают допустимой выполнение эксплантации у доноров с наличием возбудителя сифилиса, если у них нет специфических изменений в органах. В этом случае обязательным является проведение у реципиента специфической антибактериальной терапии пенициллином, начиная с интраоперационного периода [14]. F. Caballero (1998) описал успешное использование донорских органов от 63-летнего донора, инфицированного

Treponema pallidum (++++) [15]. Риск передачи данной инфекции, установленный эмпирическим путем, не превышает 0,15%. Однако даже такой низкий риск практически сводится к нулю с учетом условий изъятия и консервации донорских органов. До настоящего времени, по данным UNOS, не было зарегистрировано ни одного случая передачи сифилиса реципиентам через трансплантат.

Вирусная инфекция

Обнаружение антител *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ) является противопоказанием для использования донорских органов.

Вирусы герпетической группы, такие как цитомегаловирус (CMV), *вирусы Эпштейна-Барр* (EBV) и *ветряной оспы* (VZV), распространены очень широко. Почти все взрослое население Земли в течение жизни инфицируется ими. При этом 35–80% населения имеют антитела иммуноглобулинов класса G (IgG) к CMV. Наличие данных антител у донора означает, что органы могут быть использованы для трансплантации без ограничений. Возможность профилактики и лечения CMV-вирусной инфекции у реципиента позволяет успешно применять органы, инфицированные CMV. В то же время следует подчеркнуть, что развитие CMV-инфекции после операции может вызвать дисфункцию печени, почек, легких и желудочно-кишечного тракта, а при сниженной иммуносупрессивной терапии способствовать развитию острого криза отторжения.

Что касается вируса EBV, то наличие у донора антител IgG к EBV не рассматривается в качестве серьезного препятствия для пересадки органов. EBV-инфекция хорошо поддается терапии как ацикловиром, так и ганцикловиром. Исключение могут составлять доноры с активной EBV-инфекцией на момент констатации смерти мозга, органы которых будут использованы в детской трансплантологии.

Вирусом VZV инфицировано большинство населения земного шара с раннего детства. Активная VZV-инфекция у донора или реципиента может привести к таким осложнениям, как геморрагическая пневмония, энцефалит, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и гепатит, что исключает возможность применения его органов для трансплантации; это же положение относится к кори и мононуклеозу.

При обнаружении у донора HBsAg его органы для трансплантации не используют. Целесообразным является определение антител Hbcore IgM, наличие которых также должно рассматриваться как противопоказание к пересадке печени, а также всего спектра серологических маркеров вирусного гепатита B (HBs-Ab, HBcor IgM, HBcor IgG, HBe-Ag, HBe-Ab).

Если у потенциального донора при вирусологическом обследовании обнаруживают изолированные HBs-Ab, то это означает, что он был либо ранее вакцинирован против гепатита B, либо получал в недавнем прошлом терапию специфическим иммуноглобулином (HBIg). Органы такого донора можно абсолютно безопасно использовать для трансплантации.

В случаях спонтанного выздоровления пациента от гепатита B (что происходит примерно в 90% случаев) у него наряду с HBs-Ab в подавляющем большинстве наблюдений будут определяться HBcor IgG. Если серологические тесты донора позитивны по HBcor-Ab (с или без сопутствующей позитивности по HBs-Ab), то риск трансмиссии HBV-инфекции как «печеночному», так и «экстрапеченочному» органному реципиенту весьма высок.

Согласно современной стратегии, доноров следует тестировать на наличие HBsAg и HBcor-Ab. В том случае, если оба теста негативны, донор считается абсолютно безопасным по HBV-инфекции. Если донор – HBsAg-негативный, но HBcor-Ab-позитивный, то необходимо выполнение дополнительных тестов. Они определяют принадлежность HBcor-антител к IgM или IgG. Присутствие HBcor-IgM свидетельствует об остром или недавно перенесенном гепатите B, что является противопоказанием к донорству. Если у потенциального донора обнаруживают HBcor IgG, то донорский орган может быть применен только для HBsAg-позитивного реципиента.

Печень, изъятую у доноров, позитивных по Hbcor-Ab, следует использовать для трансплантации только у тех реципиентов, у которых регистрируются HBs-Ab и (или) HBcor-Ab либо они находятся в 1-м классе неотложности по UNOS (критическое состояние) в Листе ожидания вне зависимости от наличия или отсутствия у них маркеров гепатита B [16].

Chang et al. проанализировали 377 трансплантаций печени, проведенных пациентам, находившимся в терминальной стадии заболевания печени в исходе гепатита B. Все 377 больных получили трансплантат от Hbcor-Ab-позитивных

доноров. Выживаемость пациентов и трансплантатов через 5 лет составила 73% и 71% соответственно по сравнению с 81% и 75% выживаемости при использовании печеночных трансплантатов от HBcor-Ab-негативных доноров. Пятилетний уровень выживаемости реципиентов и трансплантатов на фоне проведенной комбинированной профилактики инфицирования трансплантата вирусом гепатита В (HBIg и ламивудин) составил 88% и 84% соответственно и был значительно выше по сравнению с аналогичными цифрами при осуществлении профилактики в варианте монотерапии или при ее отсутствии [17].

Трансплантация печени от донора, позитивного по Hbcor-Ab, влечет за собой необходимость длительного профилактического назначения энтекавира и HBIg реципиентам, не имеющим никаких маркеров перенесенного гепатита В или поствакцинального протективного уровня HBs-Ab.

В то же время до сих пор в РФ обязательным тестом на наличие HBV-инфекции является только определение HBs-Ag, из чего следует, что используют весь донорский пул пациентов, в том числе и доноров, ранее перенесших гепатит В.

Наличие антител к вирусному гепатиту С в РФ относится к противопоказанию для изъятия органов, хотя в большинстве стран эти органы применяют для пересадки реципиентам, инфицированным гепатитом С, но обязательно с учетом генотипа вируса.

Множество проведенных исследований показывает, что использование органов от донора, инфицированного вирусом гепатита С, не влияет на исход и отдаленные результаты трансплантации печени [18, 19].

В настоящее время большинство центров придерживается мнения о возможности трансплантации печени от доноров, позитивных по HCV-Ab, реципиентам с циррозом печени HCV-этиологии. Обязательным условием для трансплантации печени от HCV-позитивного донора являлось его тщательное дооперационное обследование, включая гистологическое исследование трансплантата с целью оценки степени повреждения паренхимы печени в результате HCV-инфекции (оценка по шкале Ishak-Knodell). Marroquin et al. сравнили результаты 96 ортотопических трансплантаций печени, при которых HCV-позитивные реципиенты получили HCV-позитивные трансплантаты, и 2827 таких вмешательств, когда аналогичные реципиенты получили HCV-негативные трансплантаты. В отдаленном послеоперационном периоде выживание реципиентов и трансплантатов было одинаковым в обеих группах [20].

Редкие инфекции

Ряд инфекций представляет собой опасность, что в определенных ситуациях может иметь влияние на развитие осложнений после трансплантации.

В последнее десятилетие возможность заражения, в том числе и потенциальных доноров, стала более актуальной в связи с активным развитием туризма в регионы с наличием эндемичных очагов.

Следует рассмотреть вопрос о тестировании донорской крови на наличие антител к возбудителю малярии при изъятии органов у донора в случае недавнего посещения эндемичного по малярии района. Риск передачи вируса Западного Нила и Ку-лихорадки (Coxiella burnetii) незначительный, чтобы оправдать рутинное обследование доноров. Исключение донора может быть рассмотрено в случае развернутой клинической картины заболевания. Лейшманиоз является противопоказанием для донорства органов, несмотря на небольшой риск передачи [21, 22].

Заключение

Обнаружение доноров с инфекционным риском для реципиента является сложной задачей. Риск заражения при трансплантации органов и тканей существует, что требует совершенствования механизмов безопасности, которые заключаются в применении современных лабораторных технологий для диагностики бактериальной, грибковой и вирусной инфекций у потенциального донора. В то же время использование органов от инфицированных доноров, не представляющих опасности для реципиента, позволяет увеличить количество трансплантаций.

Следует совершенствовать программы оценки доноров, исходя из современных результатов исследований, и регулярно вносить изменения в скрининг доноров органов для эффективного использования донорского пула.

Литература

1. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation / K. Singbart, R. Murugan, A.M. Kaynar, et al. // Am. J. Transplant. 2008. – Vol.11, N.7. – P.1517–1521.

2. Organ donation for transplantation: improving donor identification and consent rates for deceased organ donation / National Institute for Health and Clinical Excellence. – 2011. – Режим доступа: http://guidance.nice.org.uk/CG135

3. Interim Results of a National Test of the Rapid Assessment of Hospital Procurement Barriers in Donation (RAPiD) / H.M. Traino, G.P. Adolod, T. Shafer, L.A. Siminoff // Am. J. Transplant. – 2012. – Vol. 12, N.11. – P.3094–3103.

4. Посмертное донорство: Национальные клинические рекомендации. 2013. – Режим доступа: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf (In Russian).

5. Журавель, С.В. Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов. Обзор литературы / С.В. Журавель, А.О. Чугунов, Т.В. Черненькая // Трансплантология. – 2012. – № 3. – С.42–48.

6. Transmission of Elizabethkingia meningoseptica (formerly Chryseobacterium meningosepticum) to tissue-allograft recipients: a report of two cases / E.J. Cartwright, R.M. Prabhu, C.E. Zinderman, et al. // J. Bone Joint Surg. Am.- 2010. – Vol. 92, N.6. – P.1501–1506.

7. Eastlund, T. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection / T. Eastlund // Cell. Transplant. – 1995. – Vol. 4, N.5. – P. 455–477.

8. Greenwald, M.A. Infectious Disease Transmission during Organ and Tissue Transplantation / M.A. Greenwald, M.J. Kuehnert, J.A. Fishman // Emerg. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 18, N.8. – P.e1.

9. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee / M.G. Ison, J. Hager, E. Blumberg, et al. // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, N.8. – P. 1929–1935.

10. Mortality associated with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in liver transplant recipients / J.S. Kalpoe, E. Sonnenberg, S.H. Factor, et al. // Liver Transpl. – 2012. – Vol. 18, N.4. – P. 468–474.

11. Organ transplantation from a donor colonized with a multidrug-resistant organism: a case report / E. Goldberg, J. Bishara, S. Lev, et al. // Transpl. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 14, N.3. – P. 296–299.

12. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? / C. González-Segura, M. Pascua, G.L. Huete, et al. // Transplant. Proc. – 2005. – Vol. 37, N.9. – P. 3664–3666.

13. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? Case report and review of the literature / L.J. Gibel, W. Sterling, W. Hoy, A. Harford // J. Urol. – 1987. – Vol. 138, N.5. – P. 1226–1227.

14. Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени / А.С. Ермолов, А.В. Чжао, В.А. Гуляев и др. // Хирургия. – 2006. – № 3. – С. 72–77.

15. Successful transplantation of organs retricvid from a donor with syphilis / F. Caballero, P. Domingo, N. Rabella, A. Lopez – Navidad // Transplantation. – 1998. – Vol. 65. – P. 598–599.

16. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors / S.F. Dodson, C.A. Bonham, D.A. Celler, et al. // Transplantation. – 1999. – Vol. 68, N.7. – P. 1058–1061.

17. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation / S. Saab, A.J. Chang, S. Comulaba, et al. // Liver Transpl. – 2003. – Vol. 9, N.10. – P. 1053–1061.

18. Rodriguez-Luna, H. Management of Hepatitis C Virus Infection in the Setting of Liver Transplantation / H. Rodriguez-Luna, H.E. Vargas // Liver Transpl. – 2005. – Vol. 11, N.5. – P. 479–489.

19. Liver transplantation with hepatitis C virus-infected graft: interaction between donor and recipient viral strains / X. Fan, D.M. Lang, Y. Xu, et al. // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, N.1. – P.25–33.

20. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers / C.E. Marroquin, G. Marino, P.C. Kuo, et al. // Liver Transplant. – 2001. – Vol. 7, N.9. – P.762–768.

21. West Nile virus transmission via organ transplantation and blood transfusion–Louisiana, 2008 / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. – 2009. – Vol. 58, N.45. – P. 1263–1267.

22. Fishman J.A. Organ and tissue safety workshop 2007: advances and challenges / J.A. Fishman, D.M. Strong, M.J. Kuehnert // Cell Tissue Bank. – 2009. – Vol. 10, N.3. – P. 271–280.

References

1. Singbart K., Murugan R., Kaynar A.M., et al. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am. J. Transplant*. 2008; 11 (7): 1517–1521.

2. Organ donation for transplantation: improving donor identification and consent rates for deceased organ donation. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2011. Available at: http://guidance.nice.org.uk/CG135

3. Traino H.M., Adolod G.P., Shafer T., Siminoff L.A. Interim Results of a National Test of the Rapid Assessment of Hospital Procurement Barriers in Donation (RAPiD). *Am. J. Transplant*. 2012; 12 (11): 3094–3103.

4. Posmertnoe donorstvo: Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. [Posthumous donation: National clinical guidelines]. 2013. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf (In Russian).

5. Zhuravel' S.V., Chugunov A.O., Chernen'kaya T.V. Problema sistemnogo kandidoza posle transplantatsii solidnykh organov. Obzor literatury. [The problem of systemic candidiasis after solid organ transplantation. Review of the literature]. *Transplantologiya*. 2012; 3: 42–48. (In Russian).

6. Cartwright E.J., Prabhu R.M., Zinderman C.E., et al. Transmission of Elizabethkingia meningoseptica (formerly Chryseobacterium meningosepticum) to tissue-allograft recipients: a report of two cases. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2010; 92 (6): 1501–1506.

7. Eastlund T. Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection. *Cell. Transplant*. 1995; 4 (5): 455–477.

8. Greenwald M.A., Kuehnert M.J., Fishman J.A. Infectious Disease Transmission during Organ and Tissue Transplantation. *Emerg. Infect*. Dis. 2012; 18 (8): e1.

9. Ison M.G., Hager J., Blumberg E., et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am. J. Transplant*. 2009; 9 (8): 1929–1935.

10. Kalpoe J.S., Sonnenberg E., Factor S.H., et al. Mortality associated with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2012; 18 (4): 468–474.

11. Goldberg E., Bishara J., Lev S., et al. Organ transplantation from a donor colonized with a multidrug-resistant organism: a case report. *Transpl. Infect. Dis*. 2012; 14 (3): 296–299.

12. González-Segura C., Pascua M., Huete G.L., et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant. Proc*. 2005; 37 (9): 3664–3666.

13. Gibel L.J., Sterling W., Hoy W., Harford A. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? Case report and review of the literature. *J. Urol*. 1987; 138 (5): 1226–1227.

14. Ermolov A.S., Chzhao A.V., Gulyaev V.A., et al. Vozmozhnosti ispol'zovaniya infitsirovannykh trupnykh donorov dlya vypolneniya transplantatsii pecheni. [The possibility of using infected cadaver donors to perform liver transplantation]. *Khirurgiya*. 2006; 3: 72–77. (In Russian).

15. Caballero F., Domingo P., Rabella N., Lopez-Navidad A. Successful transplantation of organs retricvid from a donor with syphilis. *Transplantation*. 1998; 65: 598–599.

16. Dodson S.F., Bonham C.A., Celler D.A., et al. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation*. 1999; 68 (7): 1058–1061.

17. Saab S., Chang A.J., Comulaba S., et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9 (10): 1053–1061.

18. Rodriguez-Luna H., Vargas H.E. Management of Hepatitis C Virus Infection in the Setting of Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11 (5): 479–489.

19. Fan X., Lang D.M., Xu Y., et al. Liver transplantation with hepatitis C virus-infected graft: interaction between donor and recipient viral strains. *Hepatology*. 2003; 38 (1): 25–33.

20. Marroquin C.E., Marino G., Kuo P.C., et al. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. *Liver Transplant*. 2001; 7 (9): 762–768.

21. West Nile virus transmission via organ transplantation and blood transfusion–Louisiana, 2008. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb. *Mortal Wkly Rep*. 2009; 58 (45): 1263–1267.

22. Fishman J.A., Strong D.M., Kuehnert M.J. Organ and tissue safety workshop 2007: advances and challenges. *Cell Tissue Bank*. 2009; 10 (3): 271–280.

Применение телапревира для лечения гепатита С у больных, перенесших трансплантацию печени (Обзор литературы и собственный опыт)

М.Ш. Хубутия[1], В.Е. Сюткин[1], Н.И. Гейвандова[2], А.А. Салиенко[1], Т.В. Гудзовская[3], М.С. Новрузбеков[1]

[1] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,

[2] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ»,

[3] ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»

Контакты: Владимир Евгеньевич Сюткин, vladsyutkin@gmail.com

В статье обобщены литературные данные по терапевтическому применению ингибиторов протеазы вируса гепатита С первого поколения (боцепревира и телапревира) у больных, перенесших трансплантацию печени. Проанализированы эффективность, переносимость такой терапии, особый акцент сделан на проблемах лекарственного взаимодействия между ингибиторами кальциневрина и ингибиторами протеазы вируса гепатита С. Статья проиллюстрирована собственными наблюдениями.

Ключевые слова: трансплантация печени, телапревир, противовирусная терапия, гепатит С.

The use of telaprevir for the treatment of hepatitis C in patients undergoing liver transplantation (Literature review and clinical experience)

M.Sh. Khubutiya[1], V.E. Syutkin[1], N.I. Geyvandova[2], A.A. Salienko[1], T.V. Gudzovskaya[3], M.S. Novruzbekov[1]

[1] N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

[2] Stavropol State Medical University, Stavropol

[3] Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

Authors reviewed published data concerning antiviral treatment of liver transplant recipients with 1st generation HCV protease inhibitors (telaprevir and boceprevir). Efficacy and adverse events have been analyzed with peculiar attention to drug-drug interactions between calcineurin inhibitors and HCV protease inhibitors. The article is illustrated with clinical cases.

Keywords: liver transplantation, telaprevir, antiviral therapy, Hepatitis C virus.

Инфекция HCV остается одной из главных причин развития терминальных стадий болезни печени и основным показанием для ортотопической трансплантации печени (ОТП) как в России, так и за рубежом [1]. У всех реципиентов печени, у которых на момент трансплантации в крови определялась РНК HCV, инфекция возобновляется в посттрансплантационном периоде, нередко приводя к развитию тяжелой болезни трансплантата. У трети таких реципиентов через 5 лет после ОТП формируется цирроз трансплантата печени. Дальнейшее развитие болезни приводит к декомпенсации в течение следующего года приблизительно в 40% случаев. На сегодняшний день единственным способом лечения декомпенсированного цирроза трансплантата остается ретрансплантация печени. У 2–8% реципиентов печени развивается особый вариант гепатита С – фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ), характеризующийся особенно высокой виремией HCV, быстрым развитием портального и внутридолькового фиброза, пролиферацией желчных

протоков, холестазом и баллонной дистрофией гепатоцитов с умеренной воспалительной реакцией [2]. Прогноз у таких больных в отсутствие эффективной противовирусной терапии (ПВТ) неблагоприятный.

До 2011 г. стандартом ПВТ у реципиентов печени, инфицированных HCV, являлась комбинация пегилированного интерферона альфа (ПЕГИФН) и рибавирина (РИБ). Получение стойкого вирусологического ответа (СВО) в данной группе больных позволяло значительно увеличить выживаемость трансплантатов и реципиентов, но частота СВО при лечении ПЕГИФН/РИБ не превышала 30% [3–5]. Появление препаратов прямого противовирусного действия открыло новую эру в лечении болезни печени, вызванной HCV. В связи с быстрым прогрессированием гепатита С после ОТП любые новые возможности ПВТ должны немедленно изучаться в этой группе больных. К настоящему времени в международной практике накопился некоторый опыт применения ингибиторов протеазы HCV (ИП) первого поколения – телапревира и боцепревира – у наиболее тяжелых пациентов, перенесших ОТП, у которых стандартная ПВТ оказалась неэффективной [6–8]. В декабре 2012 г. препарат телапревир (Инсиво) зарегистрирован в России для лечения больных хроническим гепатитом С.

Эффективность тройной терапии с телапревиром и боцепревиром

Существует небольшое количество исследований эффективности и безопасности применения телапревира и боцепревира после ОТП. Результаты 3 исследований, носивших ретроспективный характер и опубликованных в полнотекстовом виде, суммированы в табл. 1. Pungpapong et al. (2013) обобщают опыт трех центров, в которых ИП назначали 60 (25 – боцепревир и 35 – телапревир) реципиентам печени с выраженным (вторая стадия и более) фиброзом с последующим наблюдением (в среднем в течение 35 недель). Иммуносупрессивная терапия у большинства пациентов до начала приема ИП была изменена с такролимуса на циклоспорин. К 4-й неделе приема ИП вирус перестал определяться у 6 пациентов (17%), получавших телапревир и у 6 (25%), – принимавших боцепревир. К 12-й неделе авиремия HCV была отмечена у 28 (80%) и 10 больных (40%) в группах, получавших телапревир и боцепревир. У 4 пациентов во время ПВТ наблюдался вирусологический прорыв [6]. Coilly et al. (2013) сообщают о результатах многоцентрового исследования применения ИП после ОТП. Тридцать семь реципиентов получали тройную терапию с телапревиром (19 человек) или боцепревиром (18 человек). В это исследование включали пациентов с продвинутым фиброзом (83%), а также больных, не ответивших на курс двойной терапии (ПЕГИФН/РИБ), и пациентов с ФХГ (16%). Авиремия на 4-й неделе тройной терапии была отмечена у 19 из 37 больных. К 12-й неделе авиремия наблюдалась у 27 пациентов (76%). Частоту СВО на 12-й неделе возможно было оценить у 5 пациентов, завершивших лечение телапревиром, и у 7 больных, завершивших лечение боцепревиром. В 6 случаях получен СВО. У 6 пациентов наблюдался вирусологический прорыв. Полная последовательность NS3 фрагмента была изучена у 7 реципиентов, у которых лечение оказалось неэффективным. В каждом из случаев было выявлено не менее одной мутации устойчивости к ИП [7].

Таблица 1. Эффективность проведения тройной противовирусной терапии и данные о частоте возврата HCV

Первый автор (ссылка)	Coilly (41)	Pungpapong (42)	Werner (43)
Пациенты, n	37	60	9
Препарат BOC/TVR, n/n	18/19	25/35	0/9
Вводная фаза 4 недели, %	70	47	0
Вирусологический ответ			
4 недели, %	56/47	24/17	НО/44
8 недель, %	НО	40/НО	НО
12 недель, %	89/58	НО/80	НО/89
ЗТ, %	72/40	НО	НО
СВО12, %	71/20	НО	НО

Примечание: вирусологический ответ считался положительным при отрицательной нагрузке HCV после 9 курсов тройной терапии с или без вводной фазы; BOC – боцепревир; ЗТ – завершение терапии (48 недель); HCV – вирус гепатита С; НО – не определяется; СВО 12 – стойкий вирусологический ответ после 12 недель завершения противовирусной терапии; TVR – телапревир.

Werner et al. (2012) представили результаты пилотного исследования тройной ПВТ, включающей телапревир, у 9 реципиентов печени. В 4 случаях основным компонентом иммуносупрессивной терапии являлся такролимус, в 4 других – циклоспорин и у 1 пациента основным компонентом иммуносупрессии был сиролимус. Семь из 9 реципиентов завершили 12-недельный курс тройной ПВТ. На 4-й неделе авиремия была достигнута у 4 пациентов (у 2 из которых терапия

в последующем была прервана), на 8-й неделе – у 7 и на 12-й неделе – у 8 [8].

Интересны результаты многоцентрового североамериканского исследования CRUSH-C, опубликованного к настоящему времени в виде тезисов [9]. Исследование включало 112 реципиентов печени, получавших тройную ПВТ с телапревиром (88% пациентов) или боцепревиром (12% пациентов). Лечение большинства больных (96%) начинали с двойной терапии. В четверти случаев вводная фаза составляла более 60 суток, а в 13% – более 90 суток. Авиремия была отмечена на 4-й неделе у 66% пациентов, на 12-й неделе – у 84%. Авиремия с 4-й по 12-ю неделю тройной терапии сохранялась в 64% случаев. У 43 пациентов оказалась возможной оценка СВО через 4 недели наблюдения после завершения ПВТ. Стойкий ответ отмечен в 65% случаев. В исследование были включены 30 реципиентов с тяжелыми формами поражения печени (цирроз трансплантата – у 18 пациентов и ФХГ – у 12). Авиремия с 4-й по 12-ю неделю и СВО чаще наблюдались в подгруппе больных с нетяжелыми, чем с тяжелыми формами гепатита (48% и 69%, p=0,05 и 44% и 71%, p=0,14 соответственно).

Опубликованные к настоящему времени результаты демонстрируют возможность применения ИП первого поколения для лечения таких реципиентов печени, у которых развился тяжелый гепатит С трансплантата, а стандартная терапия ПЕГИФН/РИБ оказалась неэффективной. Ожидаются результаты проспективного исследования применения телапревира после ОТП (REPLACE: NCT01571583).

Переносимость тройной терапии с телапревиром и боцепревиром

Переносимость ПВТ у больных после ОТП является одним из ее серьезных ограничений. В систематических обзорах, посвященных двойной терапии (ПЕГИФН/РИБ) сообщается о необходимости снижения дозы РИБ и (или) ПЕГИФН у 70% пациентов. Частота преждевременного прекращения терапии составляет около 30% [3–5]. К основным осложнениям стандартной ПВТ относятся инфекционные и гемотоксические. В табл. 2 суммированы сообщенные в литературе нежелательные явления, наблюдающиеся при проведении тройной ПВТ с ИП. Наиболее частым осложнением оказываются цитопении, которые легко корригируются и обычно не угрожают жизни пациента. Более тяжелым осложнением являются инфекции, которые могут привести к декомпенсации болезни трансплантата и даже смерти пациента. Werner et al. (2012) сообщают о пациенте, прервавшем ПВТ на 2-й неделе в связи с тяжелой пневмонией [8]. Pungpapong et al. (2013) наблюдали 7 случаев инфекционных осложнений, развившихся на фоне ПВТ: периодонтальный абсцесс (1), инфекция мочевых путей (2), целлюлит нижних конечностей (1), синусит (1), пневмония (1) и опоясывающий лишай (1). Два пациента умерли, и у 3 развилась декомпенсация цирроза трансплантата [6]. В серии наблюдений, сообщенных Coilly et al. (2013), инфекционные осложнения имели место в 10 случаях, 3 пациента умерли. Авторы наблюдали 2 случая пневмонии, 4 случая инфекции мочевых путей, рожистое воспаление, перитонит, цитомегаловирусную инфекцию и пневмоцистоз с аспергиллезом у 1 пациента [7]. Тройную терапию не следует назначать слабым, истощенным больным, у которых ранее был отмечен эпизод декомпенсации болезни печени. Специфическим нежелательным признаком, наблюдающимся у реципиентов печени, получающих ПВТ, является увеличение риска развития острого клеточного отторжения (ОКО), которое имело место у 6% таких пациентов. Проведенные исследования не обнаружили статистически значимых различий в частоте ОКО по сравнению с группой больных, не получавших ПВТ [10, 11]. Увеличение иммуносупрессии эффективно в большинстве случаев ОКО. При проведении тройной ПВТ с ИП риск развития гистологически подтвержденного ОКО не возрастает по сравнению с группой больных, получающих ПЕГИФН/РИБ, и составляет 4–6% [6–8]. В отличие от иммунокомпетентных больных гепатитом С у реципиентов печени не отмечено развития тяжелых дерматологических осложнений при лечении ИП.

Взаимодействие с иммуносупрессантами

ИП (телапревир и боцепревир), а также ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин), используемые в качестве иммуносупрессивной терапии после ОТП, являются субстратами и ингибиторами субъединицы цитохрома CYP3A4 и р-гликопротеина, что предполагает наличие лекарственных взаимодействий. Узкий диапазон терапевтических концентраций иммуносупрессантов предопределяет критический характер этих взаимодействий. Одновременное с телапревиром назначение такролимуса здоровым добро-

Таблица 2. Данные по безопасности на тройной терапии рецидива HCV после трансплантации печени

Первый автор (ссылка)	Coilly (41)	Pungpapong (42)
Пациенты, n	37	60
Цитопения		
Анемия (Hb < 8 г/дл), %	32	НО
Лейкопения (NC <1 г/л), %	40	НО
Тромбоцитопения (РС <50 г/л), %	32	НО
Ведение		
Снижение дозы РИБ, %	70	93
Использование ЭПО, %	97	85
Переливание эр. массы, %	35	53
Использование ГСФ, %	8	33
Использование эльтромбопага, %	0	5
Другие побочные явления		
ПБОО, n	0	3
Почечная недостаточность, n	5	23
Инфекции, n	10	7
Смерть, n	3	2

Примечание: ПБОО – подтвержденное биопсией острое клеточное отторжение; Hb – уровень гемоглобина; HCV – вирус гепатита С; ЭПО – эритропоэтин; ГСФ – гранулоцит-стимулирующий фактор; НО – не определяется; NC – количество нейтрофилов; РИБ – рибавирин; РС – количество тромбоцитов; TVR – телапревир.

вольцам приводило к увеличению концентрации последнего в крови в 70 раз, а циклоспорина – в 4,6 раза [12]. При одновременном назначении с боцепревиром концентрация ингибиторов кальциневрина увеличивается не столь значительно – в 17 и 2,7 раза для такролимуса и циклоспорина соответственно [13]. Наоборот, прием разовых доз циклоспорина и такролимуса не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ИП.

Werner et al. (2012) ежедневно определяли базовые концентрации такролимуса и циклоспорина у 8 реципиентов печени в течение первых 6–8 суток тройной ПВТ [8]. Такролимус назначали пациентам в дозе 0,5 мг в неделю однократно для поддержания целевой концентрации препарата в крови в диапазоне от 5 до 7 нг/мл. Такие еженедельные приемы препарата можно соотнести с ежедневным приемом 0,05 мг такролимуса, т.е. с уменьшением суточной дозы такролимуса в 22 раза от исходной дозы. Концентрация такролимуса была выше 7 нг/мл в течение 28% времени приема препарата (при абсолютном максимуме 20 нг/мл) и ниже, чем 5 нг/мл в течение 32% времени его приема (при абсолютном минимуме 2,5 нг/мл).

Суточная доза циклоспорина по протоколу исследования первоначально снижалась на 50% от исходной и далее по необходимости для поддержания концентрации циклоспорина в крови в диапазоне 70–100 нг/мл; препарат принимали ежедневно. Средняя суточная доза циклоспорина составила 48,5 мг, что соответствовало в среднем 2,5-кратному снижению от исходной дозы. Превышение целевых концентраций циклоспорина зарегистрировано в течение 13% времени приема препарата (максимально – 206 нг/мл), а снижение – в течение 21% времени его приема (минимально – 39 нг/мл). Coilly et al. (2013) уменьшали дозу циклоспорина в 1,8 раза при лечении боцепревиром и в 3,4 раза – при лечении телапревиром. Доза такролимуса при лечении боцепревиром сокращалась в 5,2 раза, а при лечении телапревиром – в 23,8 раза по сравнению с исходным уровнем [7].

Таким образом, в литературе сообщается о возможности использования обоих ингибиторов кальциневрина при проведении тройной ПВТ, однако практические аспекты их применения имеют особенности, позволяющие отдать преимущество циклоспорину. Помимо неудобного подбора режима назначения такролимуса, существует опасность получения токсических концентраций последнего в первые сутки после приема недельной дозы, что может ухудшить работу почек и привести к уменьшению экскреции рибавирина и, соответственно, усугублению анемии.

Мы применяли телапревир у 3 больных, у которых после ОТП развился возвратный активный гепатит С с быстрым прогрессированием болезни. Приводим наши наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Мужчина 42 лет массой тела 65 кг в ноябре 2011 г. перенес ОТП в связи с гепатоцеллюлярным раком малых размеров на фоне компенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. После операции пациент получал иммуносупрессивную терапию такролимусом в суточной дозе 2 мг, обеспечивавшей концентрацию препарата в крови в диапазоне 7–9 нг/мл. В раннем посттрансплантационном периоде у пациента наблюдалась возвратная инфекция HCV (1b генотипа) с высокой виремией (2,8x10 · 7 МЕ /мл), сопровождавшаяся развитием активного гепатита. Уже через 4 месяца после ОТП активность

АЛТ превышала верхнюю границу нормы (ВГН) в 12 раз, однако при гистологическом исследовании ткани печени были выявлены весьма скромные изменения: признаки гепатита низкой активности со слабым фиброзом (A1F1 по шкале METAVIR) при отсутствии значимого отторжения (Banff-3). Была инициирована ПВТ препаратами ПЕГИФН альфа 2а в стандартной дозе 180 мкг в неделю и РИБ (1000 мг/сут). Получен быстрый и выраженный биохимический ответ со снижением активности АЛТ до 2 ВГН, однако уровень виремии оставался прежним, и через 24 недели ПВТ была прекращена в связи с неэффективностью, а пациент расценен как «неответчик». Следует отметить хорошую переносимость ПВТ, минимальное снижение содержания гемоглобина, отсутствие других нежелательных явлений. Вскоре после отмены ПВТ возобновилась прежняя активность гепатита, и через год после завершения ПВТ (в августе 2013 г.) повторная биопсия печени выявила тяжелый гепатит с мостовидными некрозами; оценка гистологической активности и фиброза – A4F3.

В связи с неэффективностью первого курса ПВТ и быстрым прогрессированием болезни была запланирована тройная ПВТ, включающая телапревир, которую удалось начать только в конце октября 2013 г., практически через 2 года после ОТП. Отсрочка в проведении второго курса ПВТ была связана с развитием у пациента тяжелой пневмонии, гипергликемии, декомпенсации болезни печени с гипоальбуминемией (30 г/л) и печеночной энцефалопатией. В течение 2 месяцев в условиях отделения реанимации, а затем палаты интенсивного наблюдения была получена клиническая компенсация диабета и функций печени. Учитывая особенности лекарственного взаимодействия между телапревиром и ингибиторами кальциневрина, была проведена конверсия иммуносупрессии с такролимуса на циклоспорин. После подбора дозы циклоспорина начата ПВТ, включавшая ПЕГИФН альфа 2b (80 мкг/нед), РИБ (800 мг/сут) и телапревир в дозе 2250 мг/сут (по 750 мг троекратно). Перед началом ПВТ виремия HCV составила 3,3x10 · 8 МЕ/мл. В первый день приема телапревира суточная доза циклоспорина была снижена со 150 до 50 мг при однократном приеме с контролем концентрации циклоспорина через день. В последующем была подобрана доза циклоспорина 25 и 50 мг через день для достижения целевых концентраций препарата в крови. Уже через 2 недели после начала ПВТ активность АЛТ снизилась до 2 ВГН, а в последующем (к 8-й неделе) – почти до нормы (с минимальным значением 47 МЕ/л). К 4-й неделе ПВТ виремия HCV составила 200 МЕ/мл, к 8-й неделе ПВТ – 620 МЕ/мл, а к 12-й неделе ПВТ был зафиксирован вирусологический прорыв с возобновлением репликации HCV до 1,5x10 · 6 МЕ/мл. Таким образом, несмотря на значительное снижение показателей активности АЛТ и АСТ, у пациента наблюдался вирусологический прорыв. ПВТ была остановлена.

Клиническое наблюдение 2

Пациентке 1983 г.р. в феврале 2009 г. была выполнена ОТП по поводу декомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. Послеоперационный период осложнился тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата с подъемом активности АЛТ и АСТ до 10 000 и 12 000 МЕ/л соответственно. К 37-м суткам после ОТП активность ферментов практически нормализовалась. Уже через 2 месяца после ОТП был зафиксирован возврат репликации HCV (1b генотипа) с высокой виремией (5,7x10 · 7 МЕ/мл). Пациентка получала иммуносупрессивную терапию такролимусом, микофенолатом и преднизолоном. Согласно принятой схеме микофенолат и преднизолон были последовательно отменены через 3 месяца после ОТП. 25.05.09 была проведена пункционная биопсия печени, выявившая активный хронический гепатит С низкой степени активности. С учетом увеличения активности АЛТ до 3 ВГН была начата ПВТ препаратами ПЕГИФН альфа 2b в недельной дозе 50 мкг (при массе тела 53 кг) и РИБ в суточной дозе 400 мг. К 4-й неделе виремия HCV уменьшилась незначительно – 4,4x10 · 6 МЕ/мл. Однако на фоне лечения наблюдалось резкое падение показателей красной крови (минимальное содержание гемоглобина – 42 г/л), что совпало с возобновлением обильной менструации. На 6-й неделе ПВТ была прекращена. Проводили трансфузии эритроцитарной массы, назначали препараты эритропоэтина.

После восстановления показателей красной крови в октябре 2009 г. была предпринята повторная попытка ПВТ: монотерапия ПЕГИФН альфа 2b в дозе 50 мкг в неделю в течение 4 недель без вирусологической динамики с последующей заменой на ПЕГИФН альфа 2а в стандартной дозе 180 мкг в неделю. Доза РИБ в начале терапии составляла 400 мг/сут, однако в течение месяца дозу удалось повысить до 800 мг/сут. Терапию

проводили в течение 12 недель без вирусологического ответа. В связи с развитием анемии и нейтропении назначали эритропоэтин и филграстим. С учетом неэффективности (отсутствия вирусологического ответа) ПВТ решено было прекратить.

Течение болезни осложнилось развитием стриктуры билиарного анастомоза, а также большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Проведены попытки эндоскопической папиллосфинктеротомии и дренирования желчных протоков. В связи с неэффективностью этих мероприятий 20.12.10 была выполнена гепатикоеюностомия на отключенной по Ру петле тощей кишки. В последующем пациентка наблюдалась преимущественно по месту жительства; периодически у нее отмечалось увеличение активности АЛТ и АСТ. В декабре 2011 г. активность АЛТ достигла 14 ВГН. Была проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени верифицирован монолобулярный цирроз трансплантата умеренной активности (А2 по шкале METAVIR). Активность гепатита спонтанно уменьшилась, и в течение последующих 2 лет наблюдения декомпенсация цирроза не развилась, несмотря на появление ультразвуковых признаков цирроза печени.

В связи с развитием цирроза печеночного трансплантата и высоким риском декомпенсации болезни печени в ноябре 2013 г. принято решение предпринять очередную попытку ПВТ, включающую телапревир. Была проведена конверсия иммуносупрессивной терапии с заменой такролимуса на циклоспорин, суточная доза которого составила 150 мг. 11 ноября 2013 г. начата терапия ПЕГИФН альфа 2b в дозе 80 мкг в неделю, РИБ в дозе 800 мг/сут и телапревиром в стандартной дозе 2250 мг/сут, разделенной на три приема. К 4-й неделе ПВТ была отмечена авиремия, которая сохранялась в течение последующих 8 недель тройной терапии и 4 недель стандартной терапии ПЕГИФН альфа 2b и РИБ, которую пациентка получает до настоящего времени. Особенностью настоящего курса ПВТ было развитие депрессивного синдрома умеренной выраженности, проявления которого компенсированы назначением циталопрама. С первых суток приема телапревира суточная доза циклоспорина была редуцирована до 50 мг, а в последующем – до 25 мг. На фоне ПВТ развилась анемия со снижением гемоглобина до 76 г/л к 12-й неделе. На 12-й неделе терапии у пациентки на фоне падения содержания нейтрофилов до $0{,}43 \times 10^9$/л появилась лихорадка до 40°С. Никаких локальных очагов инфекции при обследовании выявлено не было. В течение 3 суток на фоне однократного введения филграстима и антибактериальной терапии (цефазолин) температура тела нормализовалась, а общее состояние пациентки значительно улучшилось. После завершения приема телапревира больная возобновила прием 150 мг циклоспорина в сутки. Лечение ПЕГИФН/РИБ продолжено в течение последующих 36 недель, периодически пациентка получала препараты эритропоэтина. В связи с развитием гипертрихоза, гиперплазии десен, артериальной гипертензии, а также гиперкалиемии после окончания приема телапревира иммуносупрессивная терапия вновь изменена на такролимус. В настоящее время у пациентки сохраняется авиремия HCV в течение 12 недель наблюдения после завершения ПВТ.

Клиническое наблюдение 3

Пациентке 1959 г.р. в октябре 2011 г. была выполнена ОТП по поводу декомпенсированного цирроза печени HCV-этиологии, вызванного вирусом 1b генотипа. Уже на 10-е сутки после операции был зафиксирован возврат инфекции HCV с вирусной нагрузкой 5,23х10 · 6 МЕ/мл. Начиная с 55-х суток после ОТП быстро появились и нарастали признаки дисфункции трансплантата, в крови выявлена ДНК CMV. Проводили терапию ганцикловиром в суточной дозе 500 мг внутривенно с последующим переводом на валацикловир в дозе 900 мг/сут в течение 4 недель. Получена авиремия CMV, однако, несмотря на проводимую терапию, показатели активности АЛТ и АСТ и содержание билирубина в крови непрерывно возрастали, достигнув максимума к апрелю 2012 г. (билирубин – 220 мкмоль/л, АЛТ – 222 МЕ/мл, АСТ – 54 МЕ/мл). От выполнения пункционной биопсии печени пришлось отказаться в связи с отсутствием безопасного доступа для пункции на фоне нарастания асцита и правостороннего гидроторакса. Исключены инфекции EBV, стриктура билиарного анастомоза, недостаточность иммуносупрессии. Предположено, что причиной дисфункции трансплантата является возвратный гепатит С, возможно, ФХГ. Начата ПВТ препаратами ПЕГИФН альфа 2а в дозе 180 мкг и РИБ в дозе 800 мг/сут (при массе тела пациентки 57 кг). Переносимость терапии была удовлетворительной. К 4-й неделе ПВТ наблюдался частичный вирусологический ответ со снижением виремии до 4800 МЕ/мл, нормализацией АЛТ, однако к

12-й неделе уровень виремии HCV вновь вырос до исходных показателей. В связи с явным клиническим улучшением, разрешением желтухи и нормализацией всех функциональных печеночных проб ПВТ была продолжена до 24 недель, что не привело к какой-либо положительной динамике со стороны виремии: РНК HCV сохранялась в диапазоне $3{,}4x10^6$ – $6{,}1\ x10^6$ МЕ/мл. После отмены ПВТ в течение последующего года у пациентки возобновились признаки активного гепатита. Через 23 месяца после ОТП плотность печени, по данным фиброэластометрии, составила 48 кПа, а при биопсии получена картина сформированного активного цирроза трансплантата. Следует отметить, что на протяжении всего периода наблюдения, начиная с первого курса ПВТ, у пациентки имела место склонность к гипоальбуминемии (содержание альбумина в крови колебалось в диапазоне 30–35 г/л). Принципиальное решение о желательности проведения повторного курса ПВТ с телапревиром было принято вскоре после возобновления лабораторных признаков активного гепатита весной 2013 г., однако доступным для нашей пациентки телапревир оказался только в апреле 2014 г.

С августа 2013 г. концентрация альбумина в крови при рутинном лабораторном контроле опустилась ниже 30 г/л, нарастала тромбоцитопения (до 45 000 в мкл). После операции пациентка получала иммуносупрессивную терапию такролимусом в суточной дозе 4 мг, обеспечивавшей концентрацию препарата в крови в диапазоне 7–9 нг/мл. В плане подготовки к проведению тройной терапии в ноябре 2013 г. больной была произведена конверсия иммуносупрессивной терапии на циклоспорин, начат прием эльтромбопага в дозе 25 мг через день. Постепенно нарастало содержание билирубина в крови, достигая к марту 2014 г. 73 мкмоль/л. Показатели функции почек оставались в пределах нормы. Асцит отсутствовал. С учетом появления признаков декомпенсации цирроза трансплантата (оценка по Child-Pugh – 9 баллов, MELD – 15) принято решение о начале ПВТ с вводной фазы терапии ПЕГИФН альфа 2а в дозе 180 мкг и РИБ (600 мг/сут). На этом фоне наблюдалось быстрое снижение активности АЛТ до нормы, АСТ – со 153 до 62 МЕ/мл. Однако содержание билирубина продолжало несколько возрастать, достигая максимально 110 мкмоль/л. Уровень тромбоцитов удавалось поддерживать в диапазоне 80 000–100 000 в мкл. В связи с развитием анемии (Нв снизился со 119 до 100 г/л) и нейтропении (0,7 кл/мкл) назначали эритропоэтин и филграстим. Телапревир оказался доступен в апреле 2014 г. и был присоединен к ПВТ с 6-й недели в стандартной суточной дозе 2250 мг, разделенной на два приема. Уже через 2 недели после начала приема телапревира была получена авиремия HCV, которая сохранялась в течение всего периода приема телапревира и после его завершения. Однако на 5-й неделе тройной ПВТ у больной отметили появление асцита, отеки ног, правосторонний гидроторакс. Содержание альбумина в крови было 24 г/л. На фоне введения альбумина, мочегонной терапии явления отечно-асцитического синдрома были купированы, и через 5 недель верошпирон был отменен. Показатели билирубина и альбумина вернулись к исходным значениям, асцит не возобновился.

Переносимость тройной терапии была удовлетворительной. Тромбоцитопению в начале ПВТ корригировали приемом эльтромбопага в дозе 25 мг через день. На фоне ПВТ отмечено постепенное снижение числа тромбоцитов до 42 000 в мкл к 13-й неделе ПВТ, что потребовало повышения дозы эльтромбопага до 25 мг в сутки, а с 14-й недели – до 50 мг в сутки со снижением дозы ПЕГИФН до 135 мкг в неделю. Дважды, на 7-й и 11-й неделях ПВТ, на фоне нейтропении у больной отмечалась гипертермия. Лечение цефазолином было успешным. На 9-й неделе тройной терапии у пациентки появились кожная сыпь 1-й степени и зуд, в связи с чем был добавлен дезлоратадин в дозе 5 мг в сутки. Тем не менее за 3 суток до завершения полного курса тройной терапии телапревир пришлось отменить из-за носовых кровотечений, нарастающего кожного зуда, была продолжена терапия ПЕГИФН и РИБ. После завершения приема телапревира пациентка возобновила прием 150 мг циклоспорина в сутки. На момент написания работы пациентка завершает ПВТ; у нее сохраняется авиремия HCV, нормальные показатели активности АЛТ и АСТ, не нарастают гипербилирубинемия и гипоальбуминемия.

Обсуждение наших наблюдений

Таким образом, мы инициировали ПВТ, включающую телапревир, 3 реципиентам печени, у которых после ОТП развились тяжелые формы болезни, угрожающие потерей трансплантата. В первом случае – гепатит высокой степени активности с септальным фиброзом, во втором – компенсированный цирроз печени. У нашей третьей пациентки ПВТ была начата уже на стадии

декомпенсированного цирроза и представляла известный риск, однако альтернативные методы лечения были недоступны. Несмотря на различия в клинической картине, существует ряд особенностей, объединяющих этих больных. Во-первых, быстро прогрессирующее течение гепатита с развитием выраженного фиброза в первый год после ОТП. Во-вторых, неблагоприятный для лечения полиморфизм интерлейкина 28В в локусах rs8099917 (TG или GG) и rs12979860 (CT или TT) и, как следствие, отсутствие ответа на стандартную терапию ПЕГИФН и РИБ. Кроме того, все наши пациенты получали иммуносупрессивную терапию такролимусом, который перед началом лечения телапревиром был заменен на циклоспорин. Нами был выбран целевой диапазон с базовой концентрацией циклоспорина 100–150 нг/мл. Снижение суточной дозы циклоспорина на фоне приема телапревира в 3–4 раза от исходной дозы обеспечивало адекватный уровень иммуносупрессии; эпизодов отторжения трансплантата или токсичности циклоспорина не наблюдалось.

Эффективность лечения оказалась различной. В первом случае нам не удалось достичь поставленной цели, и гепатит продолжает прогрессировать с формированием цирроза трансплантата. У второй пациентки с компенсированным циррозом печени получена авиремия, и поэтому шансы на полный успех, т.е. эрадикацию вируса, остаются высокими. В третьем случае целесообразность назначения ПВТ наиболее спорна. К сожалению, темпы прогрессирования болезни опередили возможность доступа к телапревиру, и лечение было начато уже на стадии декомпенсированного цирроза трансплантата печени. На фоне терапии не произошло ухудшения функционального состояния печени, оцененного по Child-Pugh и MELD. Мы надеемся, что авиремия сохранится и после завершения ПВТ, что, возможно, замедлит темпы развития болезни и улучшит прогноз. Терапию на этом этапе можно считать полностью оправданной, если в перспективе обсуждать возможность ретрансплантации печени.

Первый опыт применения телапревира в России у больных, перенесших ОТП, продемонстрировал относительную безопасность такого лечения. В исследовании CUPIC, проведенном у иммунокомпетентных больных с циррозом печени, было показано, что частота серьезных осложнений тройной терапии с телапревиром и боцепревиром, а также отмена ПВТ зависят от количества тромбоцитов и уровня альбумина крови. Так, серьезные осложнения или даже смерть пациентов, у которых имели место тромбоцитопения (менее 100 000 в мкл) и гипоальбуминемия (менее 35 г/л), наблюдались в 44% случаев [14]. Кроме того, Dultz et al. (2013) показали, что вероятность декомпенсации цирроза печени на фоне ПВТ пропорциональна оценке MELD. Так, при значении MELD, превышающем 14, вероятность декомпенсации цирроза будет более 80% [15]. У нашей третьей пациентки (помимо цирроза печени) состояние отягощалось необходимостью приема иммуносупрессивных препаратов, однако лечение происходило без значительных эксцессов и даже не потребовало трансфузий эритроцитов.

Заключение

Первыми препаратами, одобренными для клинического применения в мире и в России у больных хроническим гепатитом С, явились ИП первого поколения (телапревир и боцепревир). Появление этих препаратов позволило удвоить частоту СВО у реципиентов печени, инфицированных HCV 1-го генотипа. Время «клинической жизни» телапревира и боцепревира оказалось невелико. Их активное применение в США, Канаде и странах Западной Европы ограничилось 2011–2013 гг., что связано с рядом сложностей в использовании этих препаратов. В настоящее время в мире зарегистрировано еще несколько препаратов прямого противовирусного действия, относящихся к классу ИП второго поколения (симепревир), ингибиторов полимеразы (софосбувир) и ингибиторов NS5A комплекса вируса гепатита С (даклатасвир, ледипасвир). В завершающую фазу клинических испытаний вступило еще несколько новых молекул и их комбинаций. Новые препараты обладают сопоставимой клинической эффективностью, лучшим профилем безопасности, имеют меньшее количество лекарственных взаимодействий. Опыт назначения этих препаратов после ОТП ограничивается отдельными клиническими наблюдениями или небольшими сериями случаев. Наряду с боцепревиром и телапревиром из препаратов прямого противовирусного действия в России к настоящему времени зарегистрирован для клинического применения только симепревир, высокая стоимость которого существенно ограничивает возможности лечения. Накопленный опыт применения ИП первого поколения после ОТП несомненно окажется полезным при лечении современными препаратами возвратного гепатита С у реципиентов печени.

Литература

1. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database / M. Charlton, K. Ruppert, S.H. Belle, et al. // Liver Transpl.– 2004. – Vol. 10, N.9. – P. 1120–1130.

2. Berenguer M. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria / M. Berenguer, G. Mccaughan // Liver Transpl. – 2013. – Vol. 19, N.2. – P. 115–117.

3. Interferon-based combination antiviral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C.S. Wang, H.H. Ko, E.M. Yoshida, et al. // Am. J. Transplant. – 2006. – Vol. 6, N.7. – P. 1586–1599.

4. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies / E. Xirouchakis, C. Triantos, P. Manousou, et al. // J. Viral. Hepat. – 2008. – Vol. 15, N.10. – P. 699–709.

5. Berenguer, M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin / M. Berenguer // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 49, N.2. – P. 274–287.

6. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation / S. Pungpapong, B.A. Aqel, L. Koning, et al. // Liver Transpl. – 2013. – Vol. 19, N.7. – P. 690–700.

7. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience / A. Coilly, B. Roche, J. Dumortier, et al. // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60, N.1. – P. 78–86.

8. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data / C.R. Werner, D.P. Egetemeyr, U.M. Lauer, et al. // Liver Transpl. – 2012. – Vol. 18, N.12. – P. 1464–1470.

9. A multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C Group / E. Verna, J. Burton, J. O'leary [et al.] // Abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. – 2013. Amsterdam, The Netherlands. – Abst. 25.

10. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials / N. Chalasani, C. Manzarbeitia, P. Ferenci, et al. // Hepatol. – 2005. – Vol. 41, N.2. – P. 289–298.

11. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study / D. Samuel, T. Bizollon, C. Feray, et al. // Gastroenterol. – 2003. – Vol. 124, N.3. – P. 642–650.

12. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus / V. Garg, R. Van Heeswijk, J.E. Lee, et al. // Hepatol. – 2011. – Vol. 54, N.1. – P. 20–27.

13. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers / E. Hulskotte, S. Gupta, F. Xuan, et al. // Hepatol. – 2012. – Vol. 56, N.5. – P. 1622–1630.

14. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890 / C. Hezode, H. Fontaine, C. Dorival, et al. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, N.3. – P. 434–441.

15. Baseline MELD score predicts hepatic decompensation during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and advanced cirrhosis / G. Dultz, M. Seelhof, E. Herrmann, et al. // PloS one. – 2013. – Vol. 8, N.8. – E71262.

References

1. Charlton M., Ruppert K., Belle S.H., et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl.* 2004; 10 (9): 1120–1130.

2. Berenguer M., Mccaughan G. Hepatitis C virus-associated cholestatic hepatitis: we cannot seem to agree on diagnostic criteria. *Liver Transpl.* 2013; 19 (2): 115–117.

3. Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M., et al. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (7): 1586–1599.

4. Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P., et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J. Viral. Hepat.* 2008; 15 (10): 699–709.

5. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J. Hepatol.* 2008; 49 (2): 274–287.

6. Pungpapong S., Aqel B.A., Koning L., et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (7): 690–700.

7. Coilly A., Roche B., Dumortier J., et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J. Hepatol.* 2014; 60 (1): 78–86.

8. Werner C.R., Egetemeyr D.P., Lauer U.M., et al. Telaprevir-based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl.* 2012; 18 (12): 1464–1470.

9. Verna E., Burton J., O'leary J., et al. A multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C Group. *Abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Amsterdam, The Netherlands, 2013. Abst. 25.

10. Chalasani N., Manzarbeitia C., Ferenci P., et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatol.* 2005; 41 (2): 289–298.

11. Samuel D., Bizollon T., Feray C., et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterol.* 2003; 124 (3): 642–650.

12. Garg V., Van Heeswijk R., Lee J.E., et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatol.* 2011; 54 (1): 20–27.

13. Hulskotte E., Gupta S., Xuan F., et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatol.* 2012; 56 (5): 1622–1630.

14. Hezode C., Fontaine H., Dorival C., et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J. Hepatol.* 2013; 59 (3): 434–441.

15. Dultz G., Seelhof M., Herrmann E., et al. Baseline MELD score predicts hepatic decompensation during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and advanced cirrhosis. *PloS one.* 2013; 8 (8): E71262.

Трансплантация поджелудочной железы

Е.В. Усова[1], М.М. Каабак[2], А.В. Чжао[1]
[1] ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва
[2] ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва
Контакты: Елена Викторовна Усова, lenulya2510@gmail.com

В статье приведен анализ данных литературы по проблеме трансплантации (Тх) поджелудочной железы (ПЖ). Описана история развития данного направления трансплантологии. Подробно представлены преимущества и недостатки каждого из видов Тх ПЖ, отдаленные результаты. Кратко очерчена проблема Тх островковых клеток ПЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет, трансплантация поджелудочной железы, трансплантация почки, трупный донор, живой родственный донор.

Pancreas transplantation

E.V. Usova[1], M.M. Kaabak[2], A.V. Chzhao[1]
[1] A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow
[2] B.V. Petrovsky Scientific Center of Surgery, Moscow

Literature data analysis in pancreas transplantation (Tx) is represented in the article. Its history is described. Advantages and disadvantages of different Tx types and long term results are represented in detail. The problem of pancreatic islets Tx is briefly delineated.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas transplantation, kidney transplantation, deceased donor, living donor.

Введение

В настоящее время одной из самых актуальных является проблема лечения сахарного диабета (СД) и профилактики его осложнений. Согласно данным WHO (Всемирной организации здравоохранения), СД находится на 8-м месте среди причин смертности. Число пациентов с СД в мире в 2000 г. составило 171 млн, а к 2030 г., по прогнозам, эта цифра достигнет 366 млн.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности от диабета, а пациенты с СД умирают от данной категории заболеваний в 2–4 раза чаще по сравнению с остальной популяцией. СД оказывается основной причиной терминальной стадии хронической болезни почек во многих странах [1].

Гипергликемия служит основным фактором риска развития диабетической ретинопатии.

Трофические язвы нижних конечностей вследствие диабетической нейропатии развиваются у 15% пациентов.

Единственный радикальный метод лечения СД – это трансплантация поджелудочной железы (Тх ПЖ). Данная операция не является жизненно необходимой, подобно Тх печени, сердца или легких, однако позволяет значительно снизить риск развития осложнений СД и существенно повысить качество жизни пациентов.

Согласно данным IPTR (International Pancreas Transplant Registry), начиная с 16 декабря 1966 г. по 31 декабря 2008 г. в мире было выполнено более 30 000 Тх ПЖ: 22 000 – в США и более 8000 – в других странах. За период 2004–2008 гг. наиболее частым видом была симультанная Тх комплекса ПЖ–почка (73%) [2] (рис. 1).

По данным IRODaT (The International Registry of Organ Donation and Transplantation), за 2009 г. лидирующее место по Тх ПЖ в мире занимают: по количеству изолированных Тх ПЖ – США (325 Тх), а в перерасчете на 1 млн населения – Великобритания (3,4); по количеству симультанных Тх комплекса ПЖ–почка – США (724 Тх), а в перерасчете на 1 млн населения – Норвегия (3,3). Таким образом, лидером по общему количеству Тх ПЖ в мире в 2009 г. является США – 1049 Тх, а в перерасчете на 1 млн населения – Норвегия – 6,6.

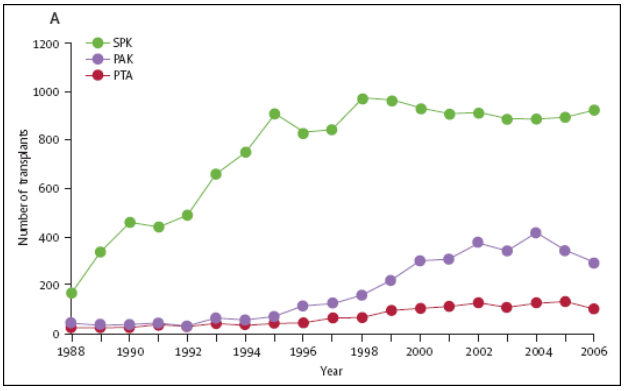


Рис. 1. По вертикали – количество Тх, по горизонтали – год. SPK – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка, PAK – Тх ПЖ после Тх почки, PTA – изолированная Тх ПЖ

Исторический аспект

Экспериментальные исследования по Тх ПЖ начались задолго до открытия инсулина. В 1891 г. была выполнена аутотрансплантация фрагментов ПЖ под кожу собаке после панкреатэктомии [3]. Дальнейшие эксперименты по Тх ПЖ в селезенку не увенчались успехом из-за некроза трансплантата. Первая ксенотрансплантация ПЖ была выполнена в 1893 г. в Лондоне: 15-летнему мальчику была подкожно имплантирована ПЖ овцы. Операция была проведена через 20 минут после смерти животного. Реципиент умер спустя 3 суток после оперативного вмешательства в состоянии диабетической комы. Тогда же P.W. Williams, который выполнил данную операцию, высказал мнение о том, что Тх должна быть проведена от живого донора [4]. В 1916 г. 2 пациентам была осуществлена Тх тонких срезов ПЖ человека, однако наступило их полное рассасывание.

Первая в мире успешная Тх ПЖ была выполнена 17 декабря 1966 г. в Миннеаполисе. W. Kelly и R. Lillehei провели симультанную Тх сегмента ПЖ с лигированием панкреатического протока и почки от трупного донора 28-летней пациентке с СД 1-го типа и диабетической нефропатией [5].

В том же году R. Lillehei пересадил 32-летнему реципиенту панкреатодуоденальный комплекс экстраперитонеально в левую подвздошную ямку [5].

M. Gliedman из Montefiore Hospital в Нью-Йорке 24 ноября 1971 г. впервые использовал нативный мочеточник для отведения секрета ПЖ при ее Тх [6]. В 1973 г. F. Merkel сообщил о сегментарной изолированной Тх ПЖ с наложением дуоденоэнтероанастомоза «конец в бок» [7].

В 1978 г. J. Dubernard et al. сообщили о технике пломбировки панкреатического протока неопреном (синтетический полимер) при Тх сегмента ПЖ.

В 1983 г. H. Sollinger из Университета Wisconsin описал технику дренирования трансплантированного сегмента ПЖ в мочевой пузырь, которая в дальнейшем стала наиболее распространенной техникой отведения панкреатического секрета [8].

В последующие годы D. Nghiem и R. Corry представили хорошие результаты трансплантации панкреатодуоденального комплекса с наложением дуоденоцистоанастомоза [9].

В 1984 г. T. Starzl et al. модифицировали технику тонкокишечного дренирования панкреатодуоденального трансплантата, описанную R. Lillehei [10].

В период с середины 80-х до середины 90-х гг. наиболее распространенным методом отведения панкреатического секрета в мире было дренирование через мочевой пузырь. Причиной тому является возможность мониторинга активности амилазы мочи как неспецифического маркера отторжения.

Однако позднее, в 1990-х гг., снова начали применять тонкокишечное дренирование, в особенности при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка. Энтеральное дренирование является более физиологичным для отведения секрета, а прогресс в развитии антимикробной и иммуносупрессивной терапии позволил снизить риск развития инфекционных осложнений и отторжения. К тому же хронические осложнения вследствие пузырного дренирования (инфекция мочевыводящих путей, гематурия, ацидоз, дегидратация) требуют конверсии в пользу энтерального дренирования у 10–15% реципиентов, у которых ранее был наложен анастомоз с мочевым пузырем.

В 1992 г. L. Rosenlof et al. из Университета Вирджинии и M. Shokouh-Amiri et al. из Университета Теннесси описали технику портального дренирования при реваскуляризации верхнебрыжеечной и селезеночной вен у реципиентов с энтеральным дренированием панкреатодуоденального комплекса [11]. Впоследствии A. Gaber et al. представили ряд подобных наблюдений [12].

Сегментарная Тх ПЖ от живого родственного донора была впервые выполнена в Миннеаполисе еще в конце 1970-х гг., а лапароскопическая дистальная резекция ПЖ у живого родственного донора была проведена в той же клинике в 2001 г. [13].

Первые в мире робот-ассистированные Тх ПЖ осуществил U. Boggi в 2011 г. в Университетской клинике Пизы (1 – изолированная, 1 – Тх ПЖ после Тх почки и 1 – симультанная; время операции – 3, 5 и 8 часов соответственно) [14].

Показания к трансплантации поджелудочной железы

У большинства реципиентов ПЖ имеет место СД 1-го типа, однако, согласно статистическим данным, 7,7% Тх ПЖ выполняют по поводу СД 2-го типа [15]. Предшествующая тотальная панкреатэктомия также является показанием к Тх ПЖ. Большинство данных литературы свидетельствует о хороших отдаленных результатах Тх ПЖ при СД 2-го типа, сравнимых с таковыми при СД 1-го типа.

Преимущества Тх становятся очевидными, когда риск развития осложнений СД значительно превышает риск побочных эффектов иммуносупрессии. Особенно это касается пациентов с эпизодами гипогликемии и плохой переносимостью экзогенного инсулина.

Показанием к незамедлительной Тх ПЖ является прогрессирование вторичных осложнений СД, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), ампутациям и потере зрения, что имеет место быть у 15% больных. Клинически доказано, что Тх ПЖ значительно улучшает качество жизни данной категории пациентов.

Реципиенты с Тх ПЖ делятся на тех, кто имеет терминальную стадию ХПН и нуждается также в Тх почки, и на тех, у кого еще не наступила диабетическая нефропатия. Оптимальным считается выполнение Тх комплекса ПЖ–почка от одного трупного донора. Додиализная симультанная Тх от живого родственного донора также имеет место и позволяет избежать диализа и достичь инсулинонезависимости посредством одноэтапного хирургического вмешательства с низким уровнем отторжения.

Критерии отбора доноров

Критерии отбора трупного донора

Критерием отбора для большинства трансплантатов ПЖ является их забор от трупных доноров с бьющимся сердцем. Тх ПЖ от доноров с небьющимся сердцем также описана, однако такая практика крайне ограничена.

Первичный отбор трупной ПЖ основан на совместимости по группе АВ0 и на отрицательных результатах cross-match. Для симультанной Тх комплекса ПЖ–почка HLA-совместимость не является обязательной, тогда как для изолированной Тх ПЖ степень HLA-совместимости служит важным прогностическим фактором выживаемости трансплантата. В связи с этим при изолированной Тх ПЖ или Тх ПЖ после Тх почки необходимым условием становится совпадение минимум по трем HLA-антигенам.

На уровень ранних послеоперационных осложнений, таких как тромбоз, панкреатит и инфекционные осложнения, значительное влияние оказывает качество донорского аллотрансплантата.

Одним из наиболее важных критериев является возраст донора. Кроме того, общепринятым считается масса тела донора более 30 кг. A. Gruessner et al., проанализировав результаты 445 Тх ПЖ, выполненных в Университете Миннесоты, доказали, что возраст донора более 45 лет является значимым фактором риска развития тромбоза, внутрибрюшной инфекции и несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [16].

Авторы из Питтсбурга указывают на необходимость оценки пригодности трансплантата ПЖ при ее Тх опытным хирургом-панкреатологом [16].

Строгому отбору должны подвергаться доноры, смерть которых наступила вследствие цереброваскулярных осложнений, особенно старшего возраста и с наличием сопутствующих заболеваний. Обращают также внимание на наличие эпизодов гипергликемии в анамнезе. Большинство центров не считает гипергликемию у донора при отсутствии клиники СД абсолютным противопоказанием к выполнению Тх ПЖ.

Превышение уровня амилазы крови более 110 ЕД/л у донора при отсутствии признаков прямой травмы ПЖ становится противопоказанием к Тх ПЖ. Однако незначительное увеличение уровня амилазы без тяжелых сопутствующих заболеваний не является противопоказанием к забору ПЖ.

В условиях современной консервации органов, основанной на их отмывании и охлаждении в растворе UW (University of Wisconsin), ПЖ может быть пересажена в течение 30 часов после забора. Однако при увеличении времени холодовой ишемии возрастает риск развития тромбоза.

Большинство авторов считают ожирение у донора относительным противопоказанием к Тх ПЖ, поскольку ПЖ с явлениями жировой дистрофии – это более высокий риск развития панкреатита, инфекционных осложнений и тромбоза.

Критерии отбора живого родственного донора

На сегодняшний день изолированную Тх ПЖ от живого родственного донора выполняют в случае высокой сенсибилизации реципиента (показатель реактивности антител более 80%) и низкой вероятности получения трансплантата от трупного донора, при непереносимости высоких доз иммуносупрессии или при наличии у реципиента однояйцового близнеца без СД либо родных братьев (сестер) с совпадением по 6 антигенам.

Согласно общепринятому алгоритму, потенциальному донору ПЖ необходимо соответствовать определенным критериям, а также пройти полное обследование эндокринной функции ПЖ. Родственный донор должен быть как минимум на 10 лет старше того возраста, в котором у реципиента был впервые диагностирован СД. Ни у кого из других членов семьи не должно быть СД, а у потенциального донора в анамнезе – гестационного диабета.

Первичный лабораторный скрининг функции ПЖ включает определение уровня сывороточной амилазы и липазы, глюкозы крови и гликированного гемоглобина. Выполняют также глюкозотолерантный тест и исследования по определению резерва секреторной активности инсулина.

Преимущества и недостатки различных видов трансплантации поджелудочной железы

Трупный донор против живого родственного

Тх органов от живого родственного донора является неотъемлемой частью современной трансплантологии. Как показали результаты Тх почки, родственная пересадка позволяет не только увеличить количество ежегодно выполняемых Тх, но и значительно повысить показатель выживаемости трансплантата. К тому же фиксированная дата позволяет выполнить операцию вопреки несовместимости посредством или влияния на иммунную систему реципиента, или программы обмена органами между парами донор–реципиент, как, например, при Тх почки [17]. В России принцип «домино» (программа обмена органами) отсутствует. Однако живой родственный донор при Тх подвергается риску хирургического вмешательства и связанных с ним специфических послеоперационных осложнений [18, 19]. Данное обстоятельство значительно ограничивает широкое выполнение Тх ПЖ от живого родственного донора, несмотря на то, что ПЖ стала первым успешно пересаженным экстраренальным органом, а родственный донор является единственным источником Тх у высоко сенсибилизированных реципиентов. Подтверждением вышеуказанного является тот факт, что среди всех Тх ПЖ, осуществленных в мире с 1966 г., лишь менее 1% произведено от живого родственного донора [19]. За последние 10 лет в США выполнено всего 2 Тх ПЖ от живого донора [20].

Преимущества и недостатки Тх ПЖ от живого родственного донора подробно сформулированы U. Boggi et al. и представлены в табл. 1–3 [21]. Преимущества родственной Тх кратко можно представить следующим образом:

1. Лучшая HLA-совместимость, что наиболее важно при изолированной Тх ПЖ, особенно если реципиент высоко сенсибилизирован или не переносит высокие дозы иммуносупрессии.

2. Снижение показателя отсроченной функции трансплантата, влияющего на показатель его выживаемости.

3. Возможность подготовки реципиента, что позволяет выполнить Тх ПЖ при AB0- или cross-match-несовместимости.

4. Избежание высоких доз иммуносупрессии у пациентов, имеющих другие тяжелые сопутствующие заболевания (например, онкологическое заболевание в анамнезе).

5. Сокращение времени ожидания (особенно актуально при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка) и, соответственно, снижение числа осложнений, связанных с прогрессированием заболевания и диализом.

6. Расширение донорского пула.

Изредка сегментарный трансплантат ПЖ, полученный от живого родственного донора, используют для Тх островковых клеток ПЖ [22]. В литературе имеются данные о том, что из половины родственной ПЖ может быть получено необходимое количество островковых клеток, обеспечивающих полную инсулинонезависимость у пациентов с СД 1-го типа [22].

В 2005 г. в Ванкувере (Канада) под эгидой ЕС и Международного общества трансплантологов (TTS) состоялась конференция, целью которой было утверждение международных стандартов ведения живых родственных доноров легких, печени, ПЖ и тонкой кишки [18].

Таблица 1. Возможности трансплантации почки и поджелудочной железы от трупного донора у больных сахарным диабетом и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

	Преимущества	Недостатки
КТА	vs. SPK, SLPK, SCPLK и LD КТА + РАК Более низкий риск хирургического вмешательства Коррекция уремии у больных диабетом высокого риска, не подлежащих более комплексному хирургическому вмешательству Отсутствие риска для донора	vs. SPK, SLPK, SCPLK и LD КТА + РАК Персистенция СД (худший контроль метаболических нарушений, рецидив нефропатии, прогрессирование экстраренальных осложнений, меньшая выживаемость реципиентов) vs. SPK Бóльшее время ожидания (обычно отсутствие приоритетности среди других категорий реципиентов) vs. SLPK, SCPLK и LD КТА Бóльшее время ожидания (нехватка непосредственного донирования от живого родственного донора) vs. LD КТА Выше уровень отсроченной функции трансплантата Меньшая медиана выживаемости почечного трансплантата Меньшая выживаемость реципиентов
КТА + РАК	vs. (LD) КТА Коррекция диабета vs. SPK, SLPK и SCPLK Коррекция диабета у реципиентов в постуремической стадии, которые изначально были признаны таковыми и которые ввиду тяжести заболевания не могут перенести симультанную Тх vs. SLPK, SCPLK и LD КТА Отсутствие риска для живого донора	vs. SPK, SLPK и SCPLK Более высокий хирургический риск (повторное хирургическое вмешательство) Более высокая иммуносупрессивная нагрузка (повторная индукция иммуносупрессии) Потенциальный риск для функции почечного аллотрансплантата (клиренс креатинина менее 70 мл/мин) vs. SPK, SLPK Более высокий риск для ПЖ (изолированный аллотрансплантат)
SPK	vs. (LD) КТА Коррекция диабета Повышение выживаемости почечного аллотрансплантата Лучшее качество жизни Повышение выживаемости реципиентов vs. (LD) КТА+ РАК Единое хирургическое вмешательство Единая индукционная терапия Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) vs. SLPK Меньший уровень несостоятельности аллотрансплантата ПЖ Меньшие организационные нужды vs. SCPLK Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) Меньшие организационные нужды	vs. (LD) КТА Более высокий хирургический риск Осложнения со стороны аллотрансплантата ПЖ могут отрицательно сказаться на функции/выживаемости почечного аллотрансплантата vs. LD КТА, SLPK и SCPLK Более длительное время ожидания (зачастую на протяжении многих лет) vs. LD КТА и SLPK Более длительное время ожидания/меньшая возможность Тх при высоких титрах антител Более низкая вероятность совпадения по 6 антигенам

Примечание: LD КТА – изолированная Тх почки от живого родственного донора; КТА – изолированная Тх почки; LD КТА + РАК – изолированная Тх почки от живого родственного донора + Тх ПЖ после Тх почки; SPK – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка; SLPK – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора; SCPLK – симультанная Тх ПЖ от трупного донора и почки от живого родственного донора.

На Ванкуверском форуме были приняты этическая резолюция и лечебные рекомендации по каждому из трансплантируемых органов, разработанные рабочими группами [18].

Согласно вышеуказанным рекомендациям, оценка состояния здоровья донора ПЖ должна начинаться с эндокринологического обследования. Если результаты метаболических тестов оказываются удовлетворительными, то риск развития диабета у донора составляет менее 3%.

Избежание ожирения и избыточной массы тела является важным фактором снижения риска

Таблица 2. Возможности трансплантации почки и поджелудочной железы от живого донора у больных сахарным диабетом и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

	Преимущества	Недостатки
LD KTA	vs. SPK, SLPK, SCPLK и (LD) KTA + PAK Более низкий риск хирургического вмешательства Коррекция уремии у больных диабетом высокого риска, не подлежащих более комплексному хирургическому вмешательству vs. KTA Меньшее время ожидания Обычно лучшая HLA-совместимость Меньшее число отсроченной функции трансплантата Бóльшая медиана выживаемости трансплантата/лучшая почечная функция Бóльшая выживаемость реципиента Возможность AB0- и (или) cross-match-несовместимых Tx Возможность обмена между парами vs. SPK, SCPLK и (LD) KTA + PAK Лучшие результаты AB0- и (или) cross-match-несовместимых Tx Возможность обмена между парами	vs. KTA, KTA + PAK и SPK Подверженность донора почки осложнениям в раннем послеоперационном и отдаленном периодах vs. SPK, SLPK, SCPLK и (LD) KTA + PAK Персистенция СД (худший контроль метаболических нарушений, рецидив нефропатии, прогрессирование экстраренальных осложнений, меньшая выживаемость реципиентов)
SLPK	vs. (LD) KTA Коррекция диабета Лучшее качество жизни Бóльшая выживаемость реципиента (>> KTA) Лучшая HLA-совместимость (KTA) vs. (LD) KTA + PAK Единое хирургическое вмешательство Единая индукционная терапия Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) vs. SPK Меньшее время ожидания Лучшая HLA-совместимость Возможность AB0-несовместимых и (или) cross-match-положительных Tx Возможность обмена между парами vs. SCPLK Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) Меньшие организационные нужды Лучшее результаты AB0-несовместимых и (или) cross-match-положительных Tx Возможность обмена между парами	vs. (LD) KTA, (LD) KTA + PAK, SPK, SCPLK Живой донор подвержен хирургическим рискам и отдаленным последствиям удаления половины ПЖ vs. SPK, SCPLK Бóльший уровень несостоятельности аллотрансплантата ПЖ Бóльшая частота развития панкреатического свища

Примечание: LD KTA – изолированная Tx почки от живого родственного донора; KTA – изолированная Tx почки; LD KTA + PAK – изолированная Tx почки от живого родственного донора + Tx ПЖ после Tx почки; SPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка; SLPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора; SCPLK – симультанная Tx ПЖ от трупного донора и почки от живого родственного донора.

развития диабета у донора ПЖ в отдаленном периоде.

Риск смертельного исхода для живого родственного донора не может быть точно установлен из-за ограниченного количества доложенных Tx и отсутствия смертельных случаев в литературе, однако ожидаемый уровень не может быть ниже такового у доноров почки.

Забор аллотрансплантата ПЖ может быть выполнен либо традиционным доступом, либо лапароскопически. Лапароскопическая техника с мануальной ассистенцией обладает всеми преимуществами мини-инвазивного доступа и, вероятно, станет доминирующей. Сегментарный аллотрансплантат ПЖ, включающий часть тела и хвост ПЖ, забирают единым блоком с селезеночными сосудами. Левые желудочно-сальниковые и короткие желудочные сосуды должны быть сохранены с целью коллатерального кровообращения в селезенке. Выполнение спленэктомии допустимо у 15% доноров в случае ишемизации или кровотечения. Как минимум за 2 недели до вмешательства донор должен быть вакциниро-

Таблица 3. Возможности смешанной трансплантации почки и поджелудочной железы (от живого и трупного доноров) у больных сахарным диабетом и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

	Преимущества	Недостатки
LD KTA + PAK	vs. (LD) KTA Коррекция диабета vs. SPK, SLPK и SCPLK Коррекция уремии у больных диабетом высокого риска, не подлежащих симультанной Tx	vs. (LD) KTA, SPK, SLPK и SCPLK Более высокий хирургический риск (повторное хирургическое вмешательство) Более высокая иммуносупрессивная нагрузка (повторная индукция иммуносупрессии) Потенциальный риск для функции почечного аллотрансплантата (клиренс креатинина менее 70 мл/мин) vs. SPK и SLPK Более высокий иммунологический риск для ПЖ (изолированный аллотрансплантат)
SCPLK	vs. (LD) KTA Коррекция диабета Бóльшая выживаемость трансплантата почки (vs. KTA) Лучшее качество жизни Бóльшая выживаемость реципиентов (?) vs. (LD) KTA + PAK Единое хирургическое вмешательство Единая индукционная терапия vs. SPK Меньшее время ожидания Расширение донорского пула (почки) vs. SLPK Меньший уровень несостоятельности аллотрансплантата ПЖ	vs. (LD) KTA Более высокий хирургический риск Осложнения со стороны аллотрансплантата ПЖ могут отрицательно сказаться на функции/выживаемости почечного аллотрансплантата vs. LD KTA и SLPK HLA-несовместимость одновременно от двух различных доноров Сложность (препятствие?) от AB0-несовместимых и (или) cross-match-положительных доноров Бóльшие организационные нужды vs. SPK и SLPK Более высокий иммунологический риск для ПЖ (изолированный аллотрансплантат)

Примечание: LD KTA – изолированная Tx почки от живого родственного донора; KTA – изолированная Tx почки; LD KTA + PAK – изолированная Tx почки от живого родственного донора + Tx ПЖ после Tx почки; SPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка; SLPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора; SCPLK – симультанная Tx ПЖ от трупного донора и почки от живого родственного донора.

ван против пневмококка, гемофильной палочки инфлюэнцы типа B и менингококка.

Специфические хирургические осложнения, связанные с культей ПЖ, и общие послеоперационные осложнения ожидаются у живых родственных доноров в 5% случаев. Редким поздним осложнением, обусловленным окклюзией селезеночных сосудов, может быть кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. В данном случае пациентам показана спленэктомия [18].

Изолированная трансплантация против симультанной

Наиболее часто симультанно с ПЖ пересаживают почку, причем наиболее распространена симультанная Tx этих органов от трупного донора, хотя также может быть проведена Tx ПЖ от трупного донора, а Tx почки – от живого родственного либо обоих органов от живого родственного донора [13]. Начиная с 1995 г. количество ежегодно выполняемых симультанных Tx ПЖ не увеличивается, однако количество изолированных Tx ПЖ возросло в 4 раза [23].

Одной из альтернатив симультанной Tx комплекса ПЖ–почка у больных при СД 1-го типа с ХПН в условиях дефицита трупных органов является пересадка ПЖ от трупного донора до или после пересадки почки от живого родственного донора. A. Andren-Sandberg из Каролинского университета ретроспективно проанализировал результаты симультанных Tx комплекса ПЖ–почка и Tx ПЖ после Tx почки от живого родственного донора. Сравнивали выживаемость реципиентов, а также аллотрансплантатов ПЖ и почки. Из 11 966 пациентов, получивших почечный аллотрансплантат, 807 была выполнена Tx ПЖ после Tx почки от живого родственного донора, а 5580 – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка. Среднее время ожидания трансплантата ПЖ после выполненной Tx почки составило 336 суток. Средний койко-день у реципиентов с симультанной Tx составил 13±15 суток, тогда как у реципиентов с Tx ПЖ после Tx почки – 6±4 и 10±8 суток для почки и ПЖ соответственно. После анализа всех факторов было установлено, что пациенты, получившие ПЖ после Tx почки,

имеют бóльшую общую (HR 0,52; 95% confidence interval 0,39 to 0,70) и бóльшую выживаемость почечных аллотрансплантатов (HR 0,48; 95% confidence interval 0,39 to 0,60), но при этом у них отмечена меньшая выживаемость аллотрансплантатов ПЖ (HR 1,37; 95% confidence interval 1,16 to 1,62) по сравнению с симультанной Тх комплекса ПЖ–почка. Таким образом, у реципиентов с Тх ПЖ после Тх почки наблюдаются лучшая общая и лучшая выживаемость почечных аллотрансплантатов, однако худшая выживаемость аллотрансплантатов ПЖ и более длительный койко-день [24]. К тому же реципиенты после изолированной Тх ПЖ хуже переносят иммуносупрессию.

Пузырное дренирование против энтерального

Отведение секрета ПЖ при ее Тх до сих пор остается дискуссионным вопросом. Существует множество вариантов, включая лигирование главного панкреатического протока, формирование дуоденостомы, энтеральное или пузырное дренирование. Основным преимуществом пузырного дренирования при изолированной Тх ПЖ или Тх ПЖ после Тх почки является возможность своевременной диагностики раннего отторжения, о чем свидетельствует снижение концентрации амилазы мочи, предшествующее необратимой гипергликемии. Показатель частоты тромбоза приблизительно одинаков при симультанной и изолированной Тх ПЖ при пузырном дренировании (5,0–7,2%), однако в случае энтерального дренирования он возрастает (5,5–11,6%). Наиболее рационально объяснить данное обстоятельство можно возрастающим числом нераспознанных отторжений трансплантатов при энтеральном дренировании, манифестирующих в виде тромбоза трансплантата.

Одним из наиболее сложных вопросов энтерального дренирования является несостоятельность анастомоза, которое зачастую требует хирургического лечения в случае септических осложнений. Причем риск развития данного осложнения зависит от того, каким путем был наложен анастомоз – аппаратным или вручную. В случае несостоятельности анастомоза при пузырном дренировании данная проблема может быть решена консервативно путем установки мочевого катетера. Некоторые хирурги для предотвращения несостоятельности предпочитают накладывать анастомоз с трансплантатом ПЖ на изолированной по Roux петле тонкой кишки.

Недостатками пузырного дренирования являются ацидоз (вследствие потери бикарбонатов), признаки дизурии, инфекционные осложнения верхних отделов мочевыводящих путей, гематурия и развитие дисплазии. Частота развития рефлюкс-панкреатита может достигать 50%. Причиной тому являются задержка мочи и цистит вследствие активации панкреатических ферментов энтерокиназой слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) трансплантата.

По мнению некоторых авторов, при наличии у пациента такого сопутствующего диагноза, как нейрогенный мочевой пузырь, не во всех случаях следует отказываться от пузырного дренирования. До 25% реципиентов с пузырным дренированием нуждаются в конверсии на энтеральное дренирование в течение 10 лет, и даже в таком случае трансплантат может быть утрачен [25].

До 1995 г. пузырное дренирование использовали в 85% случаев симультанных Тх комплекса ПЖ–почка, однако до 2005 г. данная цифра снизилась до 20%. Данный вид дренирования до сих пор часто применяют при изолированных Тх ПЖ.

По данным как ретроспективных, так и проспективных исследований, ни пузырное, ни энтеральное дренирование не имеют преимуществ в выживаемости реципиента и трансплантата [26].

Портальное дренирование против системного венозного

Портальное венозное дренирование выполняют обычно в сочетании с энтеральным дренированием трансплантата ПЖ с целью обеспечения физиологического пассажа инсулина через печень, где на 50% происходит его метаболизм. Системное венозное дренирование способствует развитию системной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия de novo предрасполагает к ускорению развития атеросклероза, однако нет прямой зависимости между данным явлением и Тх ПЖ. Не отмечено также различия между показателями углеводного обмена у реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка по сравнению с реципиентами после изолированной Тх почки без СД [27]. Системное дренирование способствует повышению концентрации в крови липопротеидов низкой плотности и аполипопротеида В, тогда как портальное венозное дренирование – снижению их концентрации, равно как и уменьшению концентраций свободного холестерина и липопротеидов очень низкой плотности. Важный минус портального дренирова-

ния – повышенное давление крови в портальной системе по сравнению с системой нижней полой вены, в результате при портальном дренировании, несмотря на метаболические преимущества, увеличивается риск тромбоза сосудов аллотрансплантата ПЖ.

Осложнения после трансплантации поджелудочной железы

Основной проблемой Тх ПЖ, неизбежно ведущей к потере трансплантата и влияющей на непосредственные результаты, является тромбоз сосудов аллотрансплантата. Данное осложнение возникает у 10–20% реципиентов; частота его развития у реципиентов после изолированной Тх ПЖ в 3 раза превышает таковую при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка. Тромбоз обычно развивается в течение первой недели после Тх, однако может наблюдаться и в первые 24 часа у пациентов с хорошей функцией аллотрансплантата. Он может быть обусловлен снижением кровотока в аллотрансплантате (в том числе вследствие анатомических особенностей), реперфузионным повреждением, острым отторжением, гиповолемией, гипотензией либо панкреатитом. Кроме того, факторами, влияющими на тромбоз аллотрансплантата, могут быть продолжительный период холодовой ишемии, старший возраст донора и его смерть вследствие кардио- или цереброваскулярных заболеваний [28]. Диагностика тромбоза аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде включает мониторинг уровня электролитов сыворотки крови, глюкозы и данные инструментальных методов.

Тромбоз аллотрансплантата может быть венозным или артериальным. Его признаками являются отек аллотрансплантата, болевой синдром, повышение уровня глюкозы и амилазы крови. Данный вид осложнения практически необратим. Мерами его профилактики служат постельный режим, антикоагулянтная терапия и динамический допплерографический контроль. В случае тромбоза показана тромбэктомия с последующей антикоагулянтной терапией.

Артериальный тромбоз может развиваться в селезеночной или верхнебрыжеечной артерии. В случае тромбоза верхнебрыжеечной артерии возникает некроз ДПК; при этом уровень в крови глюкозы возрастает, а амилазы снижается, моча становится серого цвета и может наблюдаться ее подтекание из ДПК. Болевой синдром при этом отсутствует. В данном случае показаны удаление сегмента ДПК и наложение панкреатоцистоанастомоза. В случае тромбоза селезеночной артерии может наступить некроз тела-хвоста ПЖ с последующим образованием пакреатического свища или жидкостных скоплений. Тромбоз аллотрансплантата не поддается лечению, за редким исключением частичного венозного тромбоза.

В 2010 г. были опубликованы данные ретроспективного когортного исследования по Тх ПЖ. В исследование вошли пациенты, которым была выполнена Тх ПЖ в период с 1998 по 2006 г. (216 реципиентов); наблюдение проводили до 2008 г. [29]. Учитывали данные по инфекционным осложнениям, отторжению трансплантата, антибиотикопрофилактике, выживаемости трансплантата, абсолютное число лимфоцитов и выживаемость реципиентов. Симультанная Тх ПЖ выполнена 42 пациентам, изолированная – 67 и Тх ПЖ после Тх почки – 107. Средний возраст реципиентов составил 47, 41 и 44 года соответственно. У 63% пациентов при медиане наблюдения 6,4 года развились инфекционные осложнения. Среднее количество эпизодов таких осложнений составило 2,3 (от 1 до 12). Инфекционные осложнения носили преимущественно бактериальный характер и наиболее часто наблюдались в течение первых 3 месяцев после Тх. Пузырное дренирование статистически значимо увеличивало риск инфекционных осложнений. На летальность в первые 3 месяца после Тх ПЖ оказывали влияние инфекционные осложнения, предиктором которых было снижение абсолютного количества лейкоцитов.

Одним из наиболее частых осложнений после Тх ПЖ оказывается острый панкреатит. Его причинами в раннем послеоперационном периоде являются холодовая ишемия и чрезмерная тракция во время выделения ПЖ. Процесс обычно носит ограниченный характер. В отдаленном послеоперационном периоде панкреатит развивается вследствие рефлюкса мочи при пузырном дренировании. Эндокринная функция обычно не нарушена. Ведение пациентов при посттрансплантационном панкреатите обычно не отличается от такового при обычном. При рефлюкс-панкреатите необходимо дренирование мочевого пузыря.

Одним из предложенных методов профилактики развития посттрансплантационного панкреатита является блокирование экзокринной секреции ПЖ при помощи химиотерапевтических препаратов, таких как цисплатин или 5-фторурацил [30]. Однако недостатком данного метода служит

торможение регенерации тканей, что может сказаться на состоятельности анастомозов.

К другим осложнениям, которые могут иметь место в посттрансплантационном периоде, относятся воспалительные процессы мочевыводящих путей, абсцессы ПЖ и несостоятельность анастомоза.

Отдаленные результаты трансплантации поджелудочной железы

Достаточно сложно делать выводы о результатах Тх ПЖ, поскольку реципиенты после симультанных Тх комплекса Пж–почка часто не сравнимы по возрасту и стадии заболевания с таковыми после изолированной Тх почки.

На сегодняшний день, по данным литературы, выживаемость реципиентов в течение первого года после Тх ПЖ составляет более 95%, а 3-летняя выживаемость – 90%. Годичная выживаемость трансплантата при этом достигает 85% при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка и 79% – при изолированной Тх ПЖ [2].

Использование органов доноров молодого возраста и минимизация длительности ишемии статистически значимо снижают риск потери трансплантата (табл. 4) [2]. В связи с прогрессом в иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии 1-летняя выживаемость трансплантатов при Тх ПЖ от живого родственного донора стала более 85%. Тх от живого родственного донора позволяет увеличить количество выполняемых Тх и снизить летальность в Листе ожидания. Основным фактором минимизации осложнений в данном случае является строгий отбор доноров.

Среди 119 Тх ПЖ, выполненных в Asan Medical Center (Сеул, Корея), изолированных было 42 (43,7%), Тх ПЖ после Тх почки – 10 (8,4%), симультанных – 67 (56,3%). Тх от трупного донора имели место у 108 пациентов, от живого родственного – у 11. Пузырное отведение панкреатического секрета выполнено в 58% случаев (у 69 реципиентов), энтеральное – в 42% (у 50). Общая 1-, 5- и 10-летняя выживаемость трансплантата ПЖ составила 81,6%, 63,4% и 57,1% соответственно, реципиентов – 93%, 86% и 86%; медиана наблюдения – 39 месяцев [31].

Согласно данным UNOS (United Network for Organ Sharing) и IPTR (International Pancreas Transplant Registry), 1-летняя выживаемость реципиентов, трансплантата почки и трансплантата ПЖ при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка составляет 95%, 91% и 86% соответственно. Выполнение симультанной Тх у пациентов с СД статистически значимо увеличивает выживаемость реципиентов и трансплантата почки по сравнению с изолированной Тх почки [32]. Годичная выживаемость трансплантатов ПЖ при Тх ПЖ после Тх почки или изолированной Тх ПЖ составляет 78–83%.

В другом исследовании было показано, что Тх ПЖ после Тх почки от живого родственного донора статистически значимо повышает выживаемость реципиентов и почечных аллотрансплантатов по сравнению с изолированной Тх почки от живого родственного донора; при этом период наблюдения составил 8 лет [33].

В одном из ретроспективных исследований была изучена летальность в группе реципиентов ПЖ с СД старше 50 лет по сравнению с реципиентами моложе 50 лет. В большинстве случаев была выполнена симультанная Тх комплекса ПЖ–почка. Несмотря на данные американских клиник о том, что риск летальности у реципиентов старше 45 лет значительно выше по сравнению с более младшей категорией, данное иссле-

Таблица 4. Выживаемость реципиентов и трансплантата в США

		Со стероидами			Без стероидов			P
		N	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	N	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	
SPK	Пациент ПЖ Почка	1, 764	96% 85% 94%	94% 82% 90%	289	96% 86% 93%	91% 78% 87%	0,61 0,87 0,30
PAK	Пациент ПЖ	616	96% 83%	93% 74%	99	100% 76%	97% 66%	0,30 0,05
PTA	Пациент ПЖ	271	98% 83%	96% 70%	58	100% 74%	97% 51%	0,71 0,05

Примечание: SPK – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка; PAK – Тх ПЖ после Тх почки; PTA – изолированная Тх ПЖ.

дование показало, что строгий отбор пациентов с СД старше 50 лет позволяет добиться достаточно высоких показателей выживаемости реципиентов и трансплантатов, сравнимых с таковыми у более молодых пациентов [34].

Большинство описанных в литературе наблюдений, касающихся Тх ПЖ, относятся к Университету Миннесоты. В период с 1978 по 1993 г. там были выполнены 78 изолированных Тх ПЖ от живого родственного донора (77 – от генетических родственников и 1 – от супруга). Из 77 родственников 10 были близнецами, 29 – HLA-идентичные родные братья и сестры и 38 – HLA-несовместимые родственники. При этом при технически успешной Тх ПЖ 1-летняя актуриальная выживаемость реципиентов составила 100%, 10-летняя – 95%. Выживаемость аллотрансплантата ПЖ при изолированной Тх ПЖ от живого родственного донора по сравнению с трупной Тх ПЖ была равна: годичная – 63% против 45%, 3-летняя – 55% против 35%. Несмотря на то, что частота технических неудач была выше при Тх ПЖ от живого родственного донора, в данной группе наблюдалась меньшая частота отторжений по сравнению с трупной Тх ПЖ.

В категории симультанных Тх комплекса ПЖ–почка, проведенных в Университете Миннесоты в период с марта 1994 г. по август 2000 г., 32 Тх были выполнены от живого родственного донора. При сравнении с группой симультанных Тх комплекса ПЖ–почка от трупного донора годичная актуриальная выживаемость реципиентов составила соответственно 100% и 96%, выживаемость аллотрансплантатов ПЖ – 86% и 81% [35].

Вопрос о том, влияет ли Тх ПЖ на выживаемость пациентов с СД остается дискутабельным [36]. Согласно данным отдельных авторов, 15-летняя актуриальная выживаемость реципиентов и аллотрансплантата ПЖ составляет: при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка – 56% и 36%, при Тх ПЖ после Тх почки – 42% и 18%, при изолированной Тх ПЖ – 59% и 16% соответственно. Наиболее распространенными причинами потери аллотрансплантата ПЖ спустя 10 лет после Тх являются смерть реципиента (53%) и хроническое отторжение (33%).

G. Tyden et al. сообщили о повышении выживаемости на 60% после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка по сравнению с изолированной Тх почки в сравнимых по возрасту группах пациентов с СД спустя 10 лет после Тх (80% против 20%), однако эти данные не были сравнимы с таковыми при Тх почки от живого родственного донора [37]. Затем S.G. Rayhill et al., проанализировав результаты более 600 Тх, получили подобные данные при Тх от живого родственного донора. Последние оказались лучше при сравнении с таковыми при трупной Тх [38].

При анализе результатов 13 000 Тх почки у пациентов с СД 1-го типа 10-летняя выживаемость реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка составила 67%, после Тх почки от живого родственного донора – 65%, после Тх почки от трупного донора – 46%, причем разница была статистически достоверной ($p<0,05$) [39]. Прогнозируемая продолжительность жизни реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка на 10 лет превышает таковую у пациентов с СД после изолированной Тх почки от трупного донора (23,4 года vs (против) 12,9 года), однако данное преимущество не касается реципиентов старше 50 лет [39]. При Тх почки от живого родственного донора отмечена большая выживаемость пациентов с Тх ПЖ, а выживаемость трансплантата ПЖ при этом возрастает на 20%. При анализе более 5000 Тх почки отмечено, что несмотря на возрастающее количество острого отторжения (15% vs 9%), симультанная Тх комплекса ПЖ–почка способствует повышению выживаемости трансплантата почки по сравнению с трупной Тх у реципиентов с СД [40].

J.M. Venstrom et al. сообщили о том, что пациенты с сохраненной почечной функцией после изолированной Тх ПЖ имеют худшую выживаемость по сравнению с пациентами с СД, получающими стандартное лечение в ожидании Тх [36]. Выполнение симультанной Тх комплекса ПЖ–почка сопряжено с ухудшением выживаемости в 1,5 раза в сроки до 3 месяцев после Тх главным образом за счет расширения хирургического вмешательства. Подобный риск значительно выше при изолированной Тх ПЖ (в 2,27 раза) и при Тх ПЖ после Тх почки (в 2,89 раза), однако спустя 4 года он увеличивается у реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка [36].

R.W. Gruessner et al. сообщили о 12% пациентов, которые, согласно данным UNOS, состояли в Листе ожидания в различных центрах и были нерационально распределены [41]. Больные, ожидающие одно вмешательство, могли получать другое лечение. Находившимся в ожидании симультанной Тх комплекса ПЖ–почка 10% пациентам могла быть выполнена Тх ПЖ после Тх почки или изолированная Тх почки. В другом анализе данных UNOS летальность ожидающих Тх ПЖ была недооценена [41]. Спустя год после

Тх выживаемость реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка, Тх ПЖ после Тх почки и изолированной Тх ПЖ оказалась выше по сравнению с пациентами, находящимися в Листе ожидания, особенно в специализированных центрах (рис. 2). Не менее 50% состоящих в Листе ожидания на симультанную Тх умерли при нахождении в нем более 4 лет [23].

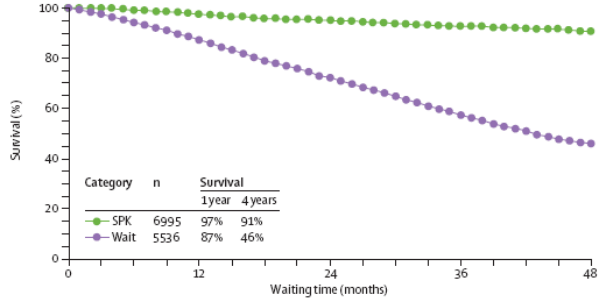


Рис. 2. Выживаемость реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка по сравнению с пациентами, находящимися в Листе ожидания на Тх ПЖ. 0 месяцев – момент выполнения симультанной Тх и постановки в Лист ожидания на Тх. По вертикали – выживаемость (%), по горизонтали – время ожидания (мес). SPK – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка, Wait – ожидание

Рецидив сахарного диабета 1-го типа после трансплантации поджелудочной железы

Развитие СД 1-го типа de novo у пациентов после Тх ПЖ было описано еще D.E. Sutherland в 1980-х гг. [42]. Данное явление наблюдалось у реципиентов хвоста ПЖ от живого родственного донора: в 5 случаях – от HLA-идентичных близнецов и в 5 – от HLA-идентичных братьев или сестер в условиях отсутствия иммуносупрессии на протяжении 4–8 недель после Тх. Сравнительно быстрый возврат гипергликемии при отсутствии отторжения аллотрансплантата ПЖ является признаком рецидива аутоиммунного процесса, что морфологически подтверждается инсулитом с мононуклеарной инфильтрацией и избирательной деструкцией β-клеток. Данное обстоятельство подтверждает роль клеточного иммунитета в патогенезе СД 1-го типа у человека.

R.K. Sibley et al. впоследствии исследовали ткань 100 аллотрансплантатов ПЖ, взятую при биопсии, панкреатэктомии и аутопсии. Рецидив аутоиммунного диабета не был отмечен у пациентов, которые получали иммуносупрессию и которым была выполнена Тх ПЖ от HLA-неидентичных родственных доноров.

Случаев рецидива СД у реципиентов ПЖ после трупной Тх зафиксировано не было. Также в данной группе не было отмечено гуморальной иммунной реакции относительно островковых клеток при определении антител к ним, что в настоящее время является высокочувствительным тестом и предиктором развития СД. Вышеуказанные данные подтверждают, что применение иммуносупрессии достоверно предотвращает рецидив заболевания, что напрямую зависит от HLA-совместимости между донором и реципиентом (соответственно рецидив СД может развиваться при высокой HLA-совместимости у однояйцовых близнецов или близких родственников).

Поскольку HLA-совместимость теоретически может способствовать развитию аутоиммунных процессов, важно помнить, что реципиенты при полной HLA-совместимости получают низкие дозы иммуносупрессии или не получают ее вовсе. Следовательно, невозможно сравнивать вероятность возникновения рецидива у HLA-совместимых и HLA-несовместимых пар.

Данная концепция была опровергнута E. Bosi et al., которые опубликовали данные о 23 Тх ПЖ, 22 из которых были выполнены симультанно с Тх почки; у 7 пациентов отмечено повышение титра антител к островковым клеткам в 2 раза [43]. У 7 из 9 реципиентов с положительным титром антител имела место потеря аллотрансплантата в сроки от 2 до 25 месяцев после обнаружения антител. Поскольку данные пациенты были HLA-несовместимы, вышеуказанное исследование доказывает, что появление антител к островковым клеткам может возникать и у данной категории реципиентов. Более того, следует отметить, что все пациенты получали трех- или четырехкомпонентную иммуносупрессию.

Результаты других исследований также подтвердили факт повышения титра антител и утраты функции аллотрансплантата ПЖ у HLA-несовместимых реципиентов. Следовательно, иммуносупрессия не предотвращает развития гуморального аутоиммунного ответа, заключающегося в выработке антител к островковым клеткам. Один из таких казуистических случаев описан P. Santamaria et al., которые доложили о рецидиве аутоиммунного процесса у пациента после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка от HLA-идентичного живого родственного донора, несмотря на применение для иммуносупрессии азатиоприна и преднизолона [44]. Следует отме-

тить, что рецидив СД развился у реципиента спустя 8 лет после Тх.

Еще одно наблюдение рецидива СД 1-го типа у пациентов было сообщено после трупной симультанной Тх комплекса ПЖ–почка; при этом, по данным биопсии аллотрансплантата ПЖ, была выявлена селективная гибель β-клеток [45]. В данном случае реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессию. Причем эти пациенты имели разные показатели cross-match.

S. Braghi et al. провели ретроспективное когортное исследование результатов 110 симультанных Тх комплекса ПЖ–почка и представили результаты наблюдения 75 из этих пациентов на протяжении более 11 лет [46]. На выживаемость аллотрансплантата ПЖ не влияло наличие GAD/IA2-антител до Тх. За время наблюдения у 59% реципиентов (n=44) не было выявлено антител, у 17% (n=13) уровень антител оставался прежним, у 17% (n=13) отмечено снижение титра антител, и у 7% (n=5) было выявлено возрастание данного показателя. У 4 из 5 последних отмечена утрата функции аллотрансплантата ПЖ на протяжении 0,7–2,3 года после Тх. Ни данных об аутореактивности Т-клеток, ни патологии аллотрансплантата, по данным биопсии аллотрансплантата ПЖ, у этих пациентов выявлено не было. Другие авторы сообщили о наличии ассоциированных аутоантител с СД 1-го типа у реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка.

В Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины за период 2005–2007 гг. выполнены 3 симультанные Тх комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора [47]. Первая пациентка жива, ее трансплантат также функционирует. Двое остальных реципиентов умерли на 50-е и 13-е сутки после выполненного вмешательства вследствие сепсиса.

Первая Тх ПЖ в России была проведена академиком В.И. Шумаковым в 1987 г. Операция состояла в симультанной Тх хвоста ПЖ и почки от трупного донора [48]. На сегодняшний день в России Тх ПЖ выполняют в трех центрах: ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. По состоянию на июнь 2012 г. в РНЦХ в период с 2005 по 2012 г. проведены 32 Тх ПЖ 29 пациентам. В 2006–2007 гг. в ФНЦ трансплантологии выполнены 6 Тх; данных о результатах вмешательств в данном центре в последующие годы нет. В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2008 по 2012 г. проведена 21 Тх ПЖ [49].

Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы

Отдельным пунктом следует рассматривать вопрос Тх островковых клеток ПЖ. Поэтому в нашей статье мы лишь поверхностно коснемся данной темы.

Впервые выделение островковых клеток ПЖ с использованием коллагеназы описал P. Lacy в 1967 г. [50]. Первая успешная интрапортальная Тх островковых клеток ПЖ, приведшая к полной инсулинонезависимости, выполнена в Питтсбурге в 1990 г. [51]. В 2000 г. J. Shapiro доложил об успешной интрапортальной Тх островковых клеток ПЖ у 7 пациентов. В посттрансплантационном периоде ни у одного из реципиентов не наблюдалось эпизодов тяжелой гипогликемии. При этом для Тх островковых клеток необходимо было использование 2–3 донорских ПЖ; пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессию. С тех пор этот протокол ведения реципиентов носит название Эдмонтского [52].

Первую аутотрансплантацию островковых клеток ПЖ выполнил D.E. Sutherland по поводу хронического панкреатита в Университете Миннесоты в 1977 г. В посттрансплантационном периоде у пациента исчез болевой синдром, однако в последующем ему потребовалось введение экзогенного инсулина [53].

По состоянию на 2011 г. в мире насчитывается лишь 10 центров, выполняющих аутотрансплантацию островковых клеток ПЖ по поводу хронического панкреатита, 7 из которых находятся в США [54].

После публикации Эдмонтского протокола количество аллотрансплантаций островковых клеток ПЖ возросло. Когда данный протокол внедрялся в клиническую практику, не все центры смогли достичь подобных результатов. С целью подкрепления результатов протокола было начато международное многоцентровое клиническое исследование [55]. Однако его результаты были неутешительными даже в специализированных центрах: успешного выделения ПЖ удалось добиться лишь в 30–50% случаев, при этом для достижения инсулинонезависимости потребовалось от 4 до 6 ПЖ.

В 2005 г. были опубликованы отдаленные результаты Эдмонтского протокола [56]. Они показали, что у 80% реципиентов жизнеспособ-

ность островков была сохранена, однако у менее чем 10% пациентов спустя 5 лет после Тх островковых клеток сохранялась инсулинонезависимость.

Одним из недостатков Эдмонтского протокола является необходимость использования нескольких ПЖ для достижения инсулинонезависимости. Тем не менее, авторы из Университета Миннесоты показали возможность использования с этой целью одной донорской ПЖ. При этом в протокол иммуносупрессии был включен тимоглобулин [57]. Впоследствии подобные результаты были продемонстрированы другими авторами.

Метод инкапсулирования островковых клеток ПЖ, по данным последнего мета-анализа, также не дал положительных результатов. Прогресс в развитии данного метода возлагается главным образом на генно-инженерные технологии.

Что же касается аутотрансплантации островковых клеток ПЖ, то этот метод приобретает все бóльшее распространение в лечении хронического панкреатита с выраженным болевым синдромом. Это позволяет избежать развития хирургического диабета после панкреатэктомии. Данный метод также применим при панкреатэктомиях по поводу доброкачественных опухолей или травм ПЖ.

Результаты аутотрансплантации островковых клеток ПЖ значительно лучше таковых при аллотрансплантации, что связано с отсутствием иммунореактивности к собственным клеткам и, следовательно, с отсутствием необходимости использования иммуносупрессии, сокращением времени холодовой и тепловой ишемии, бóльшим количеством прогениторных островковых клеток [58].

Согласно данным одного из проведенных мета-анализов, инсулинонезависимость после панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островковых клеток ПЖ в течение 5 лет сохраняется у 46% пациентов, в течение 8 лет – у 10% [59].

По последним данным D.E. Sutherland et al., опубликовавших результаты более чем 30-летнего опыта аутотрансплантаций островковых клеток ПЖ, включающего более 400 пациентов (в том числе 53 ребенка от 5 до 18 лет), 1-летняя актуриальная выживаемость реципиентов составила 96% у взрослых и 98% у детей, 5-летняя – 89% и 98% соответственно. Осложнения, потребовавшие релапаротомии, развились у 15,9% реципиентов, в том числе кровотечение – у 9,5%. Функция островковых клеток (согласно уровню С-пептида более 0,6 ng/mL) была достигнута у 90% пациентов. Инсулинонезависимость спустя 3 года после Тх сохранилась у 30% реципиентов (25% взрослых и 55% детей), у 33% функция была сохранена частично [60].

Выводы

Тх ПЖ, несомненно, является методом выбора в лечении СД. Оптимальной оказывается симультанная Тх комплекса ПЖ–почка от трупного донора. Сегментарная Тх ПЖ от живого родственного донора не является целесообразной как для донора, так и для реципиента, и может быть выполнена лишь в исключительных случаях. Вероятно, прогресс в совершенствовании трансплантационных технологий, касающихся ПЖ, будет неразрывно связан с развитием генной инженерии.

Литература

1. Report of task force team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus: diabetes in Korea 2007 / Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus: Korean Diabetes Association, Health Insurance Review & Assessment Service. – Seoul: Goldfishery, 2008.

2. Gruessner, A.C. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) / A.C Gruessner, D.E. Sutherland // Clin. Transpl. – 2008. – P.45–56.

3. Minkowski, O. Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pancreas / O. Minkowski // Berl. Klin. Wochenschr. – 1892. – Bd. 29. – S. 90–96.

4. Williams, P.W. Notes on diabetes treated with extract and grafts of sheep's pancreas / P.W. Williams // Br. Med. J. – 1894. – Vol. 19. – P.1303–1304.

5. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy / W.D. Kelly, R.C. Lillehei, F.K. Merkel, et al. // Surgery. – 1967. – Vol. 61, N.6. – P. 827–837.

6. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage / M.L. Gliedman, M. Gold, J. Whittaker, et al. // Surgery. – 1973. – Vol. 74, N.2. – P.171–180.

7. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus / F.K. Merkel, W.G. Ryan, K. Armbruster, et al. // IMJ III Med. J. – 1973. – Vol. 144, N.5. – P.477–479.

8. Segmental pancreatic allotransplantation with high-dose cyclosporine and low-dose prednisone / H.W. Sollinger, D. Kamps, K. Cook, et al. // Transplant. Proc. – 1983. – Vol. 15, N.4. – Suppl 1, 2. – P. 2997–3000.

9. Nghiem, D.D. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion / D.D. Nghiem, R.J. Corry // Am. J. Surg. – 1987. – Vol. 153, N.4. – P.405–406.

10. Pancreaticoduodenal transplantation in humans / T.E. Starzl, S. Iwatsuki, B.W.Shaw, et al. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1984. – Vol. 159, N.4. – P. 265–272.

11. Pancreas transplantation. An initial experience with systemic and portal drainage of pancreatic allografts / L.K. Rosenlof, R.C. Earnhardt, T.L. Pruett, et al. // Ann. Surg. – 1992. – Vol. 215, N.6. – P. 586–595.

12. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage / A.O. Gaber, M.H. Shokouh-Amiri, D.K. Hathaway, et al. // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 221, N.6. – P. 613–622.

13. Gruessner, R.W. Laparoscopic simultaneous nephrectomy and distal pancreatectomy from a live donor / R.W. Gruessner, R. Kandaswamy, R.J. Denny // Am. Coll. Surg. – 2001. – Vol. 193, N.3. – P. 333–337.

14. Laparoscopic Robot-Assisted Pancreas Transplantation: First World Experience / S. Boggi, S. Signori, F. Vistoli, et al. // Transplantation. – 2012. – Vol. 93, N.2. – P. 201–206.

15. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus / D.S. Nath, A.C. Gruessner, R. Kandaswamy, et al. // Clin. Transplant. – 2005. – Vol. 19, N.6. – P. 792–797.

16. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview / R.W. Gruessner, D.E. Sutherland, C. Troppmann, et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1997. – Vol. 185, N.2. – P. 128–144.

17. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan / K. Takahashi, K. Saito, S. Takahara, et al. // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4, N.7. – P. 1089–1096.

18. A report of the Vancouver forum on the care of live organ donor: lung, liver, pancreas and intestine data and medical guidelines / M.L. Barr, J. Belghiti, F.G. Villamil, et al. // Transplantation. – 2006. – Vol. 81, N.10. – P. 1373–1885.

19. Live donor pancreas transplantation / M.Tan, R. Kandaswamy, D. Sutherland, R.W. Gruessner // Pancreatic Transplantation / eds. R.J. Corry, R. Shapiro. – New York: Informa healthcare, 2007. – P. 55.

20. Organ Procurement and Transplantation Network [Электронный ресурс]. – URL: http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp

21. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations / U. Boggi, G. Amorese, P. Marchetti, F. Mosca // Clin. Transplant. – 2011. – Vol. 25, N.1. – P. 4–12.

22. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation / S. Matsumoto, T. Okitsu, Y. Iwanaga, et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1642.

23. Gruessner, R.W. Mortality assessment for pancreas transplants / R.W. Gruessner, D.E. Sutherland, A.C. Gruessner // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4, N.12. – P. 2018–2026.

24. Pancreas after living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant: an analysis of the organ procurement transplant network/united network of organ sharing database / N. Poommipanit, M.S. Sampaio, Y. Cho, et al. // Transplantation. – 2010. – Vol. 89, N.12. – P. 1496–1503.

25. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage / H.W. Sollinger, T.M. Sasaki, A.M. D'Alessandro, et al. // Surgery. – 1992. – Vol. 112, N.4. – P. 842–845.

26. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation / R.J. Stratta, A.O. Gaber, M.H. Shokouh-Amiri, et al. // Surgery. – 2000. – Vol. 127, N.2. – P. 217–226.

27. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism / H. Katz, M. Homan, J. Velosa, et al. // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325, N.18. – P. 1278–1283.

28. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis / C. Troppmann, A.C. Gruessner, E. Benedetti, et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1996. – Vol. 182, N.4. – P. 285–316.

29. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation / N. Rostambeigi, Y.C. Kudva, S. John [et al.] // Transplantation. – 2010. – Vol. 89, N.9. – P. 1126–1133.

30. Pretreatment of Cisplatin in Recipients Attenuates Post-Transplantation Pancreatitis in Murine Model / S. Yan, Y. Ding, F.Sun, et al. // Int. J. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 8, N.3. – P. 298–309.

31. Han, D.J. Pancreas Transplantation / D.J. Han, D.E. Sutherland // Gut Liver. – 2010. – Vol. 4, N.4. – P.450–465.

32. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998–2007: access for patients with diabetes and end-

stage renal disease / K.P. McCullough, D.S. Keith, K.H. Meyer, et al. // Am. J. Transplant – 2009. – Vol.9, N.4. – Pt 2. – P. 894–906.
33. Transplantation with pancreas after living donor kidney vs. living donor kidney alone in type 1 diabetes mellitus recipients / M.S. Sampaio, N. Poommipanit, Y.W. Cho, et al. // Clin Transplant. – 2010. – Vol. 24, N.6. – P. 812–820.
34. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years / P. Schenker, O. Vonend, B. Krüger, et al. // Transpl. Int. – 2011. – Vol. 24, N.2. – P. 136–142.
35. Sutherland, D.E. Living versus cadaver donor pancreas transplants / D.E. Sutherland, J.S. Najarian, R. Gruessner // Transplant. Proc. – 1998. – Vol. 30, N.5. – P. 2264–2266.
36. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function / J.M. Venstrom, M.A. McBride, K.I. Rother, et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 290, N.21. – P. 2817–2823.
37. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation / G. Tyden, J. Bolinder, G. Solders, et al. // Transplantation. – 1999. – Vol. 67, N.5. – P. 645–648.
38. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a diff erence in survival? / S.C. Rayhill, A.M. D'Alessandro, J.S. Odorico, et al. // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 231, N.3. – P. 417–423.
39. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival /A.O. Ojo, H.U. Meier-Kriesche, J.A. Hanson, et al. // Transplantation. – 2001. – Vol. 71, N.1. – P. 82–90.
40. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States / S. Bunnapradist, H.A. Gritsch, A. Peng, et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14, N.4. – P. 1031–1036.
41. Gruessner, R.W. Survival after pancreas transplantation / R.W. Gruessner, D.E. Sutherland, A.C. Gruessner // JAMA. – 2005. – Vol. 293, N.6. – P. 675–676.
42. Twin-to-twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of Type I diabetes / D.E. Sutherland, R. Sibley, X.Z. Xu, et al. // Trans. Assoc. Am. Physicians. – 1984. – Vol. 97. – P. 80–87.
43. Islet cell autoimmunity in Type I diabetic patients after HLAmismatched pancreas transplantation / E. Bosi, G.F. Bottazzo, A. Secchi, et al. // Diabetes. – 1989. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 82–84.
44. Characterization of T lymphocytes infiltrating human pancreas allograft affected by isletitis and recurrent diabetes / P. Santamaria, R.E. Nakhleh, D.E. Sutherland, J.J. Barbosa // Diabetes. – 1992. – Vol. 41, N.1. – P. 53–61.
45. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts / G. Tyden, F.P. Reinholt, G. Sundkvist, J. Bolinder // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335, N.12. – P. 860–863.
46. Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with Type 1 diabetes / S. Braghi, E. Bonifacio, A. Secchi, et al. // Diabetes. – 2000. – Vol. 49, N.2. – P. 218–224.
47. Саенко, В.Ф. Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки от живого родственного донора / В.Ф. Саенко, О.Г. Котенко, А.В. Скумс // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11/12. – С. 97.
48. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом / В.И. Шумаков, С.Н. Игнатенко, Г.Н. Петров и др. // Хирургия. – 1991. – № 7. – С. 3–8.
49. Каабак, М.М. Комбинированная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки / М.М. Каабак, А.К. Зокоев, Н.Н. Бабенко // Хирургия. – 2013. – № 2. – С. 109–118.
50. Lacy, P. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas / P. Lacy, M. Kostianovsky // Diabetes. – 1967. – Vol. 16, N.1. – P. 35–39.
51. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement / A.G. Tzakis, C. Ricordi, R. Alejandro, et al. // Lancet. – 1990. – Vol. 336, N.8712. – P. 402–405.
52. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-freeimmunosuppressive regimen / A.M. Shapiro, J.R. Lakey, E.A. Ryan, et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N.4. – P. 230–238.
53. Sutherland, D.E Pancreatic islet cell transplantation / D.E. Sutherland, A.J. Matas, J.S. Najarian // Surg. Clin. North. Am. – 1978. – Vol. 58, N.2. – P. 365–382.
54. Matsumoto, S. Clinical allogeneic and autologous islet cell transplantation: update / S. Matsumoto S. // Diabetes Metab J. – 2011. – Vol. 35, N.3. – P. 199–206.
55. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation / A.M. Shapiro, C. Ricordi, B.J. Hering, et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, N.13. – P. 1318–1330.
56. Five-year follow-up after clinical islet transplantation / E.A. Ryan, B.W. Paty, P.A. Senior, et al. // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, N.7. – P. 2060–2069.
57. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes / B.J. Hering, R. Kandaswamy, J.D. Ansite, et al. // JAMA. – 2005. – Vol. 293, N.7. – P. 830–835.
58. Matsumoto, S. Autologous islet cell transplantation to prevent surgical diabetes / S. Matsumoto // J. Diabetes. – 2011. – Vol. 3, N.4. – P. 328–336.
59. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A.N. Gordon-Weeks, P.J. Friend, et al. // Br. J. Surg. – 2012. – Vol. 99, N.6. – P. 761–766.
60. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / D.E. Sutherland, D.M. Radosevich, M.D. Bellin, et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – Vol. 214, N.4. – P. 409–424.

References

1. Report of task force team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus: diabetes in Korea 2007. Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus: Korean Diabetes Association, Health Insurance Review & Assessment Service. Seoul: Goldfishery, 2008.

2. Gruessner A.C., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin. Transpl.* 2008. 45–56.

3. Minkowski O. Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pancreas. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1892; 29: 90–96.

4. Williams P.W. Notes on diabetes treated with extract and grafts of sheep's pancreas. *Br. Med. J.* 1894; 19: 1303–1304.

5. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K., et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967; 61 (6): 827–837.

6. Gliedman M.L., Gold M., Whittaker J., et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery*. 1973; 74 (2): 171–180.

7. Merkel F.K., Ryan W.G., Armbruster K., et al. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus. *IMJ III Med. J.* 1973; 144 (5): 477–479.

8. Sollinger H.W., Kamps D., Cook K., et al. Segmental pancreatic allotransplantation with high-dose cyclosporine and low-dose prednisone. *Transplant. Proc.* 1983; 15 (4) Suppl. 1, 2: 2997-3000.

9. Nghiem D.D., Corry R.J. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am. J. Surg.* 1987; 153 (4): 405–406.

10. Starzl T.E., Iwatsuki S., Shaw B.W., et al. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 159 (4): 265–272.

11. Rosenlof L.K., Earnhardt R.C., Pruett T.L., et al. Pancreas transplantation. An initial experience with systemic and portal drainage of pancreatic allografts. *Ann. Surg.* 1992; 215 (6): 586–595.

12. Gaber A.O., Shokouh-Amiri M.H., Hathaway D.K., et al. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann. Surg.* 1995; 221 (6): 613–622.

13. Gruessner R.W., Kandaswamy R., Denny R.J. Laparoscopic simultaneous nephrectomy and distal pancreatectomy from a live donor. *Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 333–337.

14. Boggi S., Signori S., Vistoli F., et al. Laparoscopic Robot-Assisted Pancreas Transplantation: First World Experience. *Transplantation*. 2012; 93 (2): 201–206.

15. Nath D.S., Gruessner A.C., Kandaswamy R., et al. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Transplant.* 2005; 19 (6): 792–797.

16. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Troppmann C., et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185 (2): 128–144.

17. Takahashi K., Saito K., Takahara S., et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (7): 1089–1096.

18. Barr M.L., Belghiti J., Villamil F.G., et al. A report of the Vancouver forum on the care of live organ donor: lung, liver, pancreas and intestine data and medical guidelines. *Transplantation*. 2006; 81 (10): 1373–1885.

19. Tan M., Kandaswamy R., Sutherland D., Gruessner R.W. Live donor pancreas transplantation. In: Corry R.J., Shapiro R., eds. *Pancreatic Transplantation*. New York: Informa healthcare, 2007. 55 p.

20. Organ Procurement and Transplantation Network. Available at: http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp

21. Boggi U., Amorese G., Marchetti P., Mosca F. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (1): 4–12.

22. Matsumoto S., Okitsu T., Iwanaga Y., et al. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet*. 2005; 365: 1642.

23. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Gruessner A.C. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (12): 2018–2026.

24. Poommipanit N., Sampaio M.S., Cho Y., et al. Pancreas after living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant: an analysis of the organ procurement transplant network/united network of organ sharing database. *Transplantation*. 2010; 89 (12): 1496–1503.

25. Sollinger H.W., Sasaki T.M., D'Alessandro A.M., et al. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Surgery*. 1992; 112 (4): 842–845.

26. Stratta R.J., Gaber A.O., Shokouh-Amiri M.H., et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery*. 2000; 127 (2): 217–226.

27. Katz H., Homan M., Velosa J., et al. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (18): 1278–1283.

28. Troppmann C., Gruessner A.C., Benedetti E., et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 182 (4): 285–316.

29. Rostambeigi N., Kudva Y.C., John S., et al. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation. *Transplantation*. 2010; 89 (9): 1126–1133.

30. Yan S., Ding Y., Sun F., et al. Pretreatment of Cisplatin in Recipients Attenuates Post-Transplantation Pancreatitis in Murine Model. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (3): 298–309.

31. Han D.J., Sutherland D.E. Pancreas Transplantation. *Gut Liver*. 2010; 4 (4): 450–465.

32. McCullough K.P., Keith D.S., Meyer K.H., et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4 Pt. 2): 894-906.

33. Sampaio M.S., Poommipanit N., Cho Y.W., et al. Transplantation with pancreas after living donor kidney vs. living donor kidney alone in type 1 diabetes mellitus recipients. *Clin Transplant.* 2010; 24 (6): 812–820.

34. Schenker P., Vonend O., Krüger B., et al. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl. Int.* 2011; 24 (2): 136–142.

35. Sutherland D.E., Najarian J.S., Gruessner R. Living versus cadaver donor pancreas transplants. *Transplant. Proc.* 1998; 30 (5): 2264–2266.

36. Venstrom J.M., McBride M.A., Rother K.I., et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA*. 2003; 290 (21): 2817–2823.
37. Tyden G., Bolinder J., Solders G., et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*. 1999; 67 (5): 645–648.
38. Rayhill S.C., D'Alessandro A.M., Odorico J.S., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a diff erence in survival? *Ann. Surg*. 2000; 231 (3): 417–423.
39. Ojo A.O., Meier-Kriesche H.U., Hanson J.A., et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*. 2001; 71 (1): 82–90.
40. Bunnapradist S., Gritsch H.A., Peng A., et al. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003; 14 (4): 1031–1036.
41. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Gruessner A.C. Survival after pancreas transplantation. *JAMA*. 2005; 293 (6): 675–676.
42. Sutherland D.E., Sibley R., Xu X.Z., et al. Twin-to-twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of Type I diabetes. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. 1984; 97: 80–87.
43. Bosi E., Bottazzo G.F., Secchi A., et al. Islet cell autoimmunity in Type I diabetic patients after HLAmismatched pancreas transplantation. *Diabetes*. 1989; 38 Suppl. 1: 82–84.
44. Santamaria P., Nakhleh R.E., Sutherland D.E., Barbosa J.J. Characterization of T lymphocytes infiltrating human pancreas allograft affected by isletitis and recurrent diabetes. *Diabetes*. 1992; 41 (1): 53–61.
45. Tyden G., Reinholt F.P., Sundkvist G., Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N. Engl. J. Med*. 1996; 335 (12): 860–863.
46. Braghi S., Bonifacio E., Secchi A., et al. Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49 (2): 218–224.
47. Saenko V.F., Kotenko O.G., Skums A.V. Simul'tannaya transplantatsiya podzheludochnoy zhelezy i pochki ot zhivogo rodstvennogo donora. [Simultaneous transplantation of pancreas and kidney from a living related donor]. *Klinichna khirurgiya*. 2005; 11/12: 97. (In Russian).
48. Shumakov V.I., Ignatenko S.N., Petrov G.N., et al. Transplantatsiya pochki i podzheludochnoy zhelezy bol'nym insulinozavisimym sakharnym diabetom. [Kidney transplantation and pancreatic cancer patients with insulin-dependent diabetes mellitus]. *Khirurgiya*. 1991; 7: 3–8. (In Russian).
49. Kaabak M.M., Zokoev A.K., Babenko N.N. Kombinirovannaya transplantatsiya pankreatoduodenal'nogo kompleksa i pochki. [Combined transplantation pancreatoduodenal complex and kidneys]. *Khirurgiya*. 2013; 2: 109–118. (In Russian).
50. Lacy P., Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes*. 1967; 16 (1): 35–39.
51. Tzakis A.G., Ricordi C., Alejandro R., et al. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet*. 1990; 336 (8712): 402–405.
52. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A., et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-freeimmunosuppressive regimen. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343 (4): 230–238.
53. Sutherland D.E, Matas A.J., Najarian J.S. Pancreatic islet cell transplantation. *Surg. Clin. North. Am*. 1978; 58 (2): 365–382.
54. Matsumoto S. Clinical allogeneic and autologous islet cell transplantation: update. *Diabetes Metab J*. 2011; 35 (3): 199–206.
55. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J., et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (13): 1318–1330.
56. Ryan E.A., Paty B.W., Senior P.A., et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005; 54 (7): 2060–2069.
57. Hering B.J., Kandaswamy R., Ansite J.D., et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2005; 293 (7): 830–835.
58. Matsumoto S. Autologous islet cell transplantation to prevent surgical diabetes. *J. Diabetes*. 2011; 3 (4): 328–336.
59. Bramis K., Gordon-Weeks A.N., Friend P.J., et al. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg*. 2012; 99 (6): 761–766.
60. Sutherland D.E., Radosevich D.M., Bellin M.D., et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg*. 2012; 214 (4): 409–424.

Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 2)

В.Л. Виноградов
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Контакты: Виктор Львович Виноградов, v.l.vinogradov@gmail.com

После диагностики смерти мозга кондиционирование донора является продолжением предшествующей интенсивной терапии. В статье рассматриваются стандарты ведения доноров со смертью мозга, построенные на основе физиологически оправданного активного подхода.

Основными элементами протокола являются инвазивный мониторинг центральной и периферической гемодинамики, коррекция гемодинамических нарушений, коррекция гипотермии, использование гормональной терапии и адекватная ИВЛ.

Активное или даже агрессивное ведение донора со смертью мозга позволяет управлять патофизиологическими процессами и корригировать их, тем самым увеличивая число и улучшая функциональное состояние донорских органов.

Ключевые слова: донор со смертью мозга, ведение донора со смертью мозга, трансплантация, интенсивная терапия.

Management of a potential donor with brain death (part 2)

V.L. Vinogradov
State Research Center –
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

After the diagnosis of brain death has been made, the donor management is a continuation of the previous intensive care. The paper reviews the brain death donor management standards established on the basis of a physiologically justified active approach.

The maim elements of the donor management protocol include the invasive monitoring of the central and peripheral hemodynamic parameters, the correction of hemodynamic impairments, and hypothermia, the use of hormonal therapy, an adequate mechanical lung ventilation.

An active or even aggressive brain death donor management allows the control and correction of pathophysiological processes, thereby increasing the number and improving the functional state of donor organs.

Keywords: brain death donor, brain death donor management, transplantation, intensive care.

В 1-й части нашего обзора была рассмотрена патофизиология и клинические проявления смерти мозга (СМ). Во 2-й части мы отразим основные рекомендации по ведению донора со смертью мозга (DBD – Donors Brain-Dead). Они сформулированы на основе рекомендаций американских и канадских согласительных конференций [1, 2], руководящих принципов в Великобритании, Австралии и Новой Зеландии [3, 4], Испании [5], Ирландии [6], методических рекомендаций Московского центра органного донорства, Национальных клинических рекомендаций Российского трансплантологического общества [7, 8] и нашего опыта клинической практики.

Соблюдение стандартов в ведении донора очень важно, так как пока донор находится в отделении реанимации, необходимо оптимизировать функции многих органов, чтобы улучшить результаты последующих трансплантаций. В ходе интенсивной терапии можно нормализовать обратимые функциональные нарушения органов и провести оценку динамики многих лабораторных показателей. Этот период может занимать от 24 до 72 часов.

Базовый стандарт мониторинга (оценку витальных функций следует производить каждый час):

- ЭКГ;
- центральная температура тела;
- инвазивное артериальное давление – АД (крайне важно, учитывая введение катехоламинов и вазопрессоров и необходимость частых повторных замеров газов крови и концентрации электролитов);
- ЦВД (центральное венозное давление);

• SpO_2;
• $EtCO_2$;
• мочевой катетер;
• назогастральный зонд.

Лабораторный мониторинг:

• газы артериальной крови, электролиты, глюкоза – каждые 4 часа;
• клинический анализ крови – каждые 8 часов;
• мочевина и креатинин крови – каждые 6 часов;
• АЛТ (аланин-аминотрансфераза), АСТ (аспартат-аминотрансфераза), билирубин (общий и прямой), МНО (Международное нормализованное отношение), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) – каждые 6 часов;
• общий анализ мочи.

Гемодинамический мониторинг и коррекция гемодинамических нарушений

Целевые значения:

• ЧСС (частота сердечных сокращений) – 60–120 сокр./мин;
• $160 \geq АД_{сис} \geq 100$ мм рт.ст.;
• $АД_{ср} \geq 70$ мм рт.ст.;
• инфузионная терапия в объеме, необходимом для достижения нормоволемии – ЦВД – 6–10 мм рт.ст. (8–15 см вод.ст.);
• если АД ≥ 160/90 мм рт.ст., то:
  ♦ в первую очередь прекращение введения катехоламинов и вазопрессоров;
  ♦ эсмолол – 100–500 мкг болюсно, инфузия 100–300 мкг/кг/мин (возможно использование лабеталола с учетом более длинного периода полувыведения);
  ♦ нитропруссид натрия – 0,5–5,0 мкг/кг/мин (возможно использование нитроглицерина);
• контроль лактата крови – каждые 2–4 часа;
• контроль S_VO_2 (сатурации смешанной венозной крови) – каждые 2–4 часа, целевое значение $S_VO_2 \geq 60\%$.

Препараты, использующиеся для поддержки гемодинамики:

• допамин ≤ 10 мкг/кг/мин;
• вазопрессин ≤ 2,4 ЕД/ч (0,04 ЕД/мин);
• норэпинефрин, эпинефрин, фенилэфрин (использовать с предосторожностями при дозах > 0,2 мкг/кг/мин).

Показания к катетеризации легочной артерии:

• ФВЛЖ (фракция выброса левого желудочка) < 40% (по данным ЭхоКГ);
• инфузия допамина > 10 мкг/кг/мин (или других катехоламинов в эквивалентной дозировке);
• необходимость использования чистых вазопрессоров (без учета вазопрессина как компонента гормональной терапии);
• эскалация гемодинамической поддержки.

Основная цель при поддержке гемодинамики DBD – поддержание адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК) и сердечного выброса для сохранения перфузионного давления и оптимальной доставки кислорода к органам и тканям, что является наиболее важным фактором прогноза жизнеспособности и функционирования пересаженного донорского органа. Случаи острого посттрансплантационного тубулярного некроза почки чаще наблюдаются, когда $АД_{сис}$ у донора не превышает 80–90 мм рт.ст. Печень также крайне чувствительна к ишемии, что подтверждается высокой частотой неудачных трансплантаций от доноров, $АД_{сис}$ которых не превышало 89 мм рт.ст. Поэтому крайне важно поддержание $АД_{сис}$ более 100 мм рт.ст. для адекватной перфузии всех органов, так как коррекция гипотензии – одна из главных задач при ведении DBD [5].

Увеличение ОЦК с достижением ЦВД до уровня нормоволемии является первоочередной мерой. Хотя ЦВД и давление заклинивания легочных капилляров (PCWP) очень близки между собой, в ситуации, возникающей при дисфункции левого желудочка, ЦВД может оставаться низким, несмотря на высокое PCWP [9]. В последнее время все больше внимания уделяется мониторингу S_VO_2.

S_VO_2 является комплексной мерой сердечного выброса, тканевой перфузии и оксигенации. Кровь для определения этого показателя забирают из легочной артерии. Сатурация венозной крови из верхней полой вены и правого предсердия не является адекватным отражением S_VO_2, поскольку к этой крови не подмешивается максимально дезоксигенированная кровь из коронарного синуса, и S_VO_2 будет, как правило, завышенной. Периферическая венозная кровь отражает перфузию и оксигенацию периферических тканей, и ее сатурация не бывает показателем сердечного выброса. Низкое значение S_VO_2 указывает на неадекватность оксигенации тканей. Чем ниже S_VO_2, тем более выражен этот дефицит. S_VO_2 менее 40% указывает на предтерминальное состояние. Тем не менее, нормальное

значение S_VO_2 не всегда означает, что оксигенация адекватна. Так, региональная гипоперфузия, шунтирование крови слева направо и отравление монооксидом углерода могут сопровождаться нормальными значениями S_VO_2. Высокая S_VO_2 чаще всего обусловлена забором крови из заклиненной легочной артерии [1].

Баланс жидкости и электролитов

Поддержание водно-электролитного баланса у DBD является непростой задачей в условиях высокой потери свободной воды и электролитов. Гиповолемия, гипернатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия, а также гипофосфатемия способствуют развитию сердечно-сосудистой недостаточности, осложнениями которой являются аритмия, дисфункция миокарда и внезапная остановка сердца.

Наиболее значимыми и частыми оказываются потери, связанные с полиурией (дефицит антидиуретического гормона, гипергликемия, холодовой диурез). Излишнее введение глюкозосодержащих растворов может вызвать гипонатриемию и гипергликемию с последующим развитием внутриклеточного обезвоживания и полиурии. Кроме того, возмещение ОЦК растворами с высокой концентрацией натрия у пациентов с высокой осмолярностью плазмы крови из-за гипогидратации может быстро привести к трудно корригируемой гипернатриемии, которая является неблагоприятным прогностическим фактором для функции печеночного трансплантата.

Возмещение ОЦК следует производить при помощи изотонических растворов кристаллоидов (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера) и коллоидов в расчете 5 мл/кг каждые 5–10 минут до достижения $АД_{сис}$ более 100 мм рт.ст. или ЦВД выше 12 см вод.ст. Регидратацию необходимо осуществлять осторожно с максимальным контролем гемодинамических показателей для избежания отека легких и сердечной недостаточности. Каких-либо рандомизированных исследований о преимуществе коллоидов над кристаллоидами, и наоборот, не проводили. Компоненты крови, кристаллоиды, альбумин повсеместно используют для восполнения объема ОЦК, достижения умеренной гемодилюции, улучшения оксигенации и микроциркуляции тканей и снижения риска микроэмболизации. Тем не менее использование декстранов, а в последнее время и гидроксиэтилкрахмала многими авторами не рекомендуется ввиду опасности поражения почечных канальцев и посттрансплантационной дисфункции трансплантата.

Нарушения ритма

У 20–30% доноров наблюдаются эпизоды аритмии. Синусовая тахикардия оказывается наиболее распространенным явлением с последующей синусовой брадикардией; фибрилляция предсердий встречается в 10% случаев. Брадикардию часто определяют в ходе эволюции СМ, обычно в рамках синдрома Кушинга. Поскольку при СМ атропин не влияет на тонус блуждающего нерва, так как двойное ядро ствола головного мозга поражено, необходимо использовать препараты, дающие положительный хронотропный эффект вследствие воздействия непосредственно на сердце. Наиболее подходящим следует считать введение изопреналина в дозе 1–3 мкг/мин, а также других препаратов, таких как допамин, добутамин и адреналин.

Желудочковые и предсердные аритмии, как правило, вторичны и вызываются электролитными нарушениями, гипотермией, ишемией миокарда, введением инотропных препаратов. В первую очередь следует устранить причину их возникновения, а если этого окажется недостаточно, то препаратом выбора считается амиодарон [10].

Гипотермия часто становится триггерным фактором развития рефрактерных желудочковых аритмий. Удлинения интервала QT может привести к полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» («torsades de pointes»). В этом случае следует прекратить введение препаратов, способных вызвать удлинение интервала QT, корригировать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию, ввести в вену 25% магния сульфат в дозе 2 г в течение 10 минут. Следует рассмотреть возможность применения электрокардиостимулятора для профилактики рецидива нарушения ритма [11].

Контроль температуры тела

Контроль температуры тела должен быть одним из основных пунктов при ведении DBD. После развития СМ донор по существу становится пойкилотермным. При гипотермии происходит снижение активности ферментов, в результате нарушается функционирование К-Na-насоса, что ведет к увеличению заряда мембраны, снижению автоматизма и возникновению брадикардии. Поскольку эта брадикардия не обусловлена

влиянием возвратного нерва, то она рефрактерна к атропину. Нарушения реполяризации проявляются замедлением внутрижелудочковой проводимости, расширением комплекса QRS, депрессией или элевацией сегмента ST и инверсией зубца Т, возникновением J-волны (гипотермический зубец Осборна), фибрилляцией предсердий, а при температуре тела ниже 30°С еще и фибрилляцией желудочков [12, 13]. Также нарушается функция почек. Первой реакцией на воздействие холода со стороны почек являются усиление функции и увеличение диуреза. Это обусловлено увеличением почечного кровотока в условиях периферической вазоконстрикции. При углублении гипотермии почечный кровоток снижается, гломерулярная фильтрация падает, нарушаются поддержание концентрационного градиента и реабсорбция натрия, концентрации мочи уменьшается, что приводит к развитию холодового диуреза. При температуре тела 27–30°С развивается острая почечная недостаточность. При гипотермии страдают печеночный кровоток, метаболическая и экскреторная функции печени. Отмечаются коагулопатические нарушения. Гипотермия повышает сродство гемоглобина к кислороду (сдвиг кривой диссоциации HbO_2 влево), что неблагоприятно сказывается на оксигенации тканей.

Нутритивная поддержка:

- постоянная в/в инфузия растворов глюкозы;
- продолжение или начало энтерального питания (при переносимости);
- продолжение парентерального питания, если оно уже начато;
- инфузия инсулина – целевое значение глюкозы плазмы равняется 4–8 ммоль/л.

Целевые значения водно-электролитного баланса:

- диурез – 0,5–3 мл/кг/ч;
- Na^+ плазмы – 130–150 ммоль/л;
- нормальные показатели уровня K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, фосфатов в плазме крови.

Несахарный диабет (diabetes insipidus)

- Клинические проявления:
  - ♦ диурез > 4 мл/кг/ч;
  - ♦ Na^+ плазмы > 145 ммоль/л;
  - ♦ осмолярность плазмы > 300 мосм/л;
  - ♦ осмолярность мочи < 200 мосм/л.
- Терапия (титровать до снижения диуреза ≤ 3 мл/кг/ч):
  - ♦ инфузия вазопрессина ≤ 2 ЕД/ч и (или)
  - ♦ периодические внутривенные болюсы DDAVP (десмопрессин) 1–4 мг каждые 6 часов (ориентироваться на величину диуреза).

Комбинированная гормональная терапия

Состав:

- тетрайодтиронин (Т4) – 20 мкг внутривенно болюсно, далее инфузия 10 мкг/ч;
- вазопрессин 1 ЕД внутривенно болюсно, далее инфузия 2,4 ЕД/ч;
- метилпреднизолон 15 мг/кг или 1 г внутривенно каждые 24 часа.

Показания:

- ФВЛЖ < 40% (по данным ЭхоКГ);
- гемодинамическая нестабильность, включая шок, не купирующийся восстановлением нормоволемии и требующий вазопрессорной поддержки при инфузии допамина > 10 мкг/кг/мин или других вазопрессорных препаратов.

Использование гормонов щитовидной железы у DBD в значительной степени основано на экспериментальных моделях и малых сериях исследований на людях [14, 15]. В исследованиях у 22 DBD уровни тиреотропного гормона, Т3 и Т4 были ниже нормального у 85%, 55% и 90% пациентов соответственно. В своих исследованиях D. Novitsky et al. и L.C. Garcia-Fages et al. показали, что применение Т3 приводит к кратковременной стимуляции роста уровней Ca^{++}, аденозинтрифосфата, глюкозы и пирувата одновременно со снижением продукции CO_2 и нормализацией уровня лактата. Это подразумевает возврат к аэробному метаболизму, восстановление энергетических резервов клетки, улучшение функции миокарда и гемодинамического статуса донора [16, 17].

Однако в других исследованиях не были получены столь впечатляющие результаты. По мнению ряда авторов, тиреоидные гормональные нарушения у DBD вписываются в рамки эутиреоидного патологического синдрома (sick euthyroid syndrome). Взгляды на ведение больных с эутиреоидным патологическим синдромом противоречивы. В большинстве исследований и в экспериментах на животных указывается, что применение Т4 (левотироксин) и Т3 (трийодтиронин) с лечебной целью не дает положительного эффекта и может даже повысить уровень смертности [14]. В четырех плацебо-контролируемых обследованиях, включавших 209 доноров,

не отмечено существенного влияния гормонов щитовидной железы на их сердечный индекс [2, 18]. Тем не менее, использование трийодтиронина в составе так называемых гормональных коктейлей зарезервировано в протоколах ведения DBD некоторых стран для доноров с нестабильной гемодинамикой [19].

Трансфузионная терапия:

• поддержание уровня гемоглобина на цифрах 90–100 г/л, для нестабильных DBD приемлем низший уровень в 70 г/л;

• целевые значения уровня тромбоцитов, МНО, АЧТВ не определены, трансфузии тромбоцитов или свежезамороженной плазмы производят, если есть клинические признаки кровотечения или пациенту планируется выполнение манипуляции, связанной с риском кровотечения.

Микробиология и антибиотикотерапия:

• ежедневные бактериальные посевы крови, мочи, аспирата из трахеобронхиального дерева;

• применение антибиотиков по результатам исследования чувствительности микроорганизмов или профилактически к предполагаемой инфекции.

Дополнительные рекомендации при предполагаемом донорстве сердца:

• ЭКГ в 12 отведениях;

• определение уровня в крови тропонина I и T – каждые 12 часов;

• двухмерная ЭхоКГ:

♦ проведение только после восстановления нормоволемии;

♦ если ФВЛЖ < 40%, – катетеризация легочной артерии и титрование терапии до достижения целевых значений;

♦ PCWP (давление заклинивания легочных каппиляров) – 6–10 мм рт.ст.

♦ CI (сердечный индекс) > 2,4 л/мин · м^2;

♦ SVR (общее периферическое сопротивление) – 800–1200 дин/с · см^5;

♦ LVSWI (индекс работы левого желудочка) > 15 г/кг · мин;

♦ повторная ЭхоКГ через 6–12 часов.

Коронарная ангиография

Показания:

• употребление кокаина;

• мужчина > 55 лет или женщина > 60 лет;

• мужчина > 40 лет или женщина > 45 лет, если имеются 2 фактора риска или более;

• ≥ 3 факторов риска.

Факторы риска:

• курение;

• гипертензия;

• диабет;

• гиперлипидемия;

• индекс массы тела > 32;

• семейный анамнез заболевания;

• заболевания коронарных артерий;

• признаки ишемии на ЭКГ;

• асинхронное движение межжелудочковой перегородки на ЭхоКГ;

• ФВЛЖ ≤ 40% (по данным 2-мерной ЭхоКГ).

Профилактика осложнений при коронарографии:

• нормоволемия;

• профилактическое введение ацетилцистеина внутривенно в дозе 150 мг/кг в 500,0 физиологического раствора в течение 30 минут непосредственно перед коронарографией и 50 мг/кг в 500,0 физиологического раствора через 4 часа;

• использование «non-ionic», изоосмолярных контрастных препаратов в минимальных объемах; не следует проводить вентрикулограмму.

Дополнительные рекомендации при предполагаемом донорстве легких:

• рентгенография органов грудной клетки – каждые 24 часа (при необходимости – компьютерная томография грудной клетки);

• бронхоскопия и окраска бронхиальных смывов по Граму;

• рутинная санация интубационной трубки;

• смена позиции пациента – каждые 2 часа;

• целевые значения параметров ИВЛ:

♦ TV (дыхательный объем) – 8–10 мл/кг;

♦ PEEP (положительное давление в конце выдоха) – 5 см вод.ст.;

♦ PIP (давление на вдохе) ≤ 30 см вод.ст.;

♦ артериальная кровь – pH=7,35–7,45, $PaCO_2$=23–45 мм рт.ст., PaO_2 ≥ 80 мм рт.ст., SpO_2 ≥ 95%;

• рекрутмент-маневры при гипоксемии:

♦ периодическое повышение PEEP до 15 см вод.ст.;

♦ кратковременное перераздувание легких (PIP – до 30 см вод.ст. на 30–60 секунд).

Сохранение оксигенации тканей у DBD требует тщательного подхода к выбору метода и режимов ИВЛ, учитывая тот факт, что у 15%

всех доноров развивается острый респираторный синдром (ARDS) или острое повреждение легких [20]. На начальных этапах формирования СМ у доноров в возрасте до 30 лет во время «катехоламинового шторма» в связи с резким увеличением содержания циркулирующих в крови катехоламинов возможен нейрогенный отек легких.

Рандомизированных исследований, которые бы подтвердили преимущество того или иного метода ИВЛ у доноров в улучшении выживаемости трансплантата легких, до настоящего времени не проведено. Однако последние обзоры рекомендуют использование режима вентиляции, регулируемого по давлению, а не по объему [21].

В идеале PaO_2 следует поддерживать выше 100 мм рт.ст. при минимальной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) и минимальном давлении в конце выдоха с целью защиты от формирования ателектазов. У DBD продукция CO_2 в организме снижена в связи с отсутствием мозгового кровотока, низкого симпатического и мышечного тонуса, что для поддержания нормокапнии позволяет использовать более низкие объемы ИВЛ, чем это принято при традиционной ИВЛ [22].

Литература

1. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential / S.D. Shemie, H. Ross, J. Pagliarello, et al. // Can. Med. Assoc J. – 2006. – Vol. 174, N.6. – P. 13–32.

2. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor / B.R. Rosengard, S. Feng, E.J. Alfrey, et al. // Am. J. Transplant . – 2002. – Vol. 2, N.8. – P. 701–711.

3. Intensive Care Society. Guidelines for adult organ and tissue donation [Электронный ресурс] Standards and Guidelines, Organ and Tissue Donation. – 2005. – Режим доступа: http://www.ics.ac.uk/ics-homepage/guidelines-and-standards/

4. Australia and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). [Электронный ресурс] The ANZICS Statement on Death and Organ Donation / 3-rd ed. – Melbourne: ANZICS, 2008. – Режим доступа: http://www.nepeanicu.org/pdf/Organs%20Donation/ANZICSstatementondeathandorgandonation.pdf

5. Transplant coordination manual / ed. R. Valero. – 2th ed. – Universitat de Barcelona: TPM, 2007. – 511 p.

6. Colreavy, R. Medical Management of the Adult Organ Donor Patient [Электронный ресурс] / F. Colreavy, R. Dwyer // Diagnosis of Brain Death & Medical Management of the Organ Donor / Guidelines for Adult Patients. – 2010. – P.9–14. – Режим доступа: https://www.anaesthesia.ie/archive/ICSI/ICSI%20Guidelines%20MAY10.pdf

7. Донорство органов для трансплантации, особенности ведения доноров со смертью мозга: Метод. рекомендации № 6 / Департамент здравоохранения Москвы; сост.: М.Г. Минина, В.В. Жаров, А.В. Чжао. – М, 2005. – 34 с.

8. Посмертное донорство органов [Электронный ресурс]: Национальные клинические рекомендации / Общерос. обществ. орг. трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». – 2013. – Режим доступа: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf (In Russian).

9. Powner, D.J. Advanced assessment of hemodynamic parameters during donor care / D.J. Powner, J.W. Crommett // Prog. Transplant. – 2003. – Vol. 13, N.4. – P. 249–257.

10. Powner, D.J. Cardiac dysrhythmias during donor care / D.J. Powner, T.A. Allison // Prog. Transplant. – 2006. – Vol. 16, N.1. – P. 74–80.

11. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support / J.P. Nolan, CD. Daekin, J. Soar, et al. // Resuscitatio. – 2005. – Vol. 67, Suppl. 1. – S39–S86.

12. ECG phenomenon called the J wave. History, pathophysiology, and clinical significance / I. Gussak, P. Bjerregaard, T.M. Egan, B.R. Chaitman // J. Electrocardiol. – 1995. – Vol. 28, N.1. – P. 49–58.

13. Osborn Waves: History and Significanse / M. Maruyama, Y. Kobayashi, E. Kodani, et al. // Indian Pacing Electrophysiol J. – 2004. – Vol. 4, N.1. – P. 33–39.

14. Anterior and posterior pituitary function in brain-stemdead donors. A possible role for hormonal replacement therapy / T.A. Howlett, A.M. Keogh, L. Perry, et al. // Transplantation. – 1989. – Vol. 47, N.5. – P.828–834.

15. Нейроэндокринные расстройства у доноров со смертью мозга во время операций мультиорганного забора / И.А. Козлов, И.Е. Сазонцева, Я.Г. Мойсюк // Анестезиология и реаниматология. – 1992. – № 1. – С. 52–56.

16. Novitzky, D. Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the «Papworth Cocktail» / D. Novitzky, D.K. Cooper, W. Wicomb // Transplantation. – 2008. – Vol. 86, N.0. – P. 1479–1480.

17. Hemodynamic and metabolic effects of substitutive triiodothyronine therapy in organ donors / L.C. Garcia-Fages, C.Cabrer, R. Valero, et al. Transplant. Proc.-1993. – Vol. 25, N.6. – P. 3038–3039.

18. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors / P.S. Macdonald, A. Aneman, D. Bhonagiri, et al. // Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 40, N.5. – P.1635–1644.

19. Care of the potential organ donor / K.E. Wood, B.N. Becker, J.G. McCartney, et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, N.26. – P. 2730–2739.

20. Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: an observational survey / L. Mascia, K. Bosma, D. Pasero, et al. // Crit. Care Med.- 2006. – Vol. 34, N.2. – P. 321–327.

21. Organ donation and treatment of multi-organ donor / J.E. Tuttle-Newhall, B.H. Collins, P.C. Kuo, R. Schoeder, et al. // Curr. Probl. Surg. – 2003. – Vol. 40, N.5.- P. 266–310.

22. Powner, D.J. Recommendations for mechanical ventilation during donor care / D.J. Powner, J.M. Darby, S. A. Stuart // Prog. Transplant. – 2000. – Vol. 10, N.1. – P. 33–38.

References

1. Shemie S.D., Ross H., Pagliarello J., et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *Can. Med. Assoc.* J. 2006; 174 (6): 13–32.

2. Rosengard B.R., Feng S., Alfrey E.J., et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am. J. Transplant.* 2002; 2 (8): 701–711.

3. Intensive Care Society. Guidelines for adult organ and tissue donation. *Standards and Guidelines, Organ and Tissue Donation,* 2005. Available at: http://www.ics.ac.uk/ics-homepage/guidelines-and-standards/

4. Australia and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). *The ANZICS Statement on Death and Organ Donation,* 3-rd ed. Melbourne: ANZICS, 2008. Available at: http://www.nepeanicu.org/pdf/Organs%20Donation/ANZICSstatementondeathandorgandonation.pdf

5. Valero R., ed. Transplant coordination manual. 2th ed. Universitat de Barcelona: TPM, 2007. 511 p.

6. Colreavy F., Dwyer R. Medical Management of the Adult Organ Donor Patient. Diagnosis of Brain Death & Medical Management of the Organ Donor. *Guidelines for Adult Patients,* 2010. 9–14 p. Available at: https://www.anaesthesia.ie/archive/ICSI/ICSI%20Guidelines%20MAY10.pdf

7. Minina M.G., Zharov V.V., Chzhao A.V. *Donorstvo organov dlya transplantatsii, osobennosti vedeniya donorov so smert'yu mozga: metod. rekomendatsii № 6.* [Donation of organs for transplantation, peculiarities of brain dead donors: methodical recommendation number 6]. Moscow: Departament zdravookhraneniya Moskvy, 2005. 34 p. (In Russian).

8. Posmertnoe donorstvo organov: Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. [The post-mortem organ donation: National clinical guidelines]. Obshcheros. obshchestv. org. transplantologov «Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo», 2013. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf (In Russian).

9. Powner D.J., Crommett J.W. Advanced assessment of hemodynamic parameters during donor care. *Prog. Transplant.* 2003; 13 (4): 249–257.

10. Powner D.J., Allison T.A. Cardiac dysrhythmias during donor sage. *Prog. Transplant.* 2006; 16 (1): 74–80.

11. Nolan J.P., Daekin C.D., Soar J., et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation, 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitatio.* 2005; 67 Suppl. 1: S39–S86.

12. Gussak I., Bjerregaard P., Egan T.M., Chaitman B.R. ECG phenomenon called the J wave. History, pathophysiology, and clinical significance. *J. Electrocardiol.* 1995; 28 (1): 49–58.

13. Maruyama M., Kobayashi Y., Kodani E., et al. Osborn Waves: History and Significanse. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2004; 4 (1): 33–39.

14. Howlett T.A., Keogh A.M., Perry L., et al. Anterior and posterior pituitary function in brain-stemdead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation.* 1989; 47 (5): 828–834.

15. Kozlov I.A., Sazontseva I.E., Moysyuk Ya.G. Neyroendokrinnye rasstroystva u donorov so smert'yu mozga vo vremya operatsiy mul'tiorgannogo zabora. [Neuroendocrine disorders in brain dead donors during operations multiorgan fence]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1992; 1: 52–56. (In Russian).

16. Novitzky D., Cooper D.K., Wicomb W. Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the «Papworth Cocktail». *Transplantation.* 2008; 86 (10): 1479–1480.

17. Garcia-Fages L.C., Cabrer C., Valero R., et al. Hemodynamic and metabolic effects of substitutive triiodothyronine therapy in organ donors. *Transplant. Proc.* 1993; 25 (6): 3038–3039.

18. Macdonald P.S., Aneman A., Bhonagiri D., et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (5): 1635–1644.

19. Wood K.E., Becker B.N., McCartney J.G., et al. Care of the potential organ donor. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (26): 2730–2739.

20. Mascia L., Bosma K., Pasero D., et al. Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: an observational survey. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 321–327.

21. Tuttle-Newhall J.E., Collins B.H., Kuo P.C., Schoeder R., et al. Organ donation and treatment of multi-organ donor. *Curr. Probl. Surg.* 2003; 40 (5): 266–310.

22. Powner D.J., Darby J.M., Stuart S.A. Recommendations for mechanical ventilation during donor care. *Prog. Transplant.* 2000; 10 (1): 33–38.

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.

13.6. ВИРУС ГЕПАТИТА В*

13.6.1. Мы предлагаем использовать для всех HBV-инфицированных реципиентов любые доступные в настоящее время виды индукционной и поддерживающей иммуноподавляющей терапии (2D).

13.6.2. Мы рекомендуем в основном избегать лечения HBV-инфицированных реципиентов интерфероном (2C).

13.6.3. Мы предлагаем всем HBsAg-позитивным реципиентам назначать профилактическое лечение тенофовиром, энтекавиром или ламивудином (2B).

13.6.3.1. Тенофовир или энтекавир являются предпочтительными перед ламивудином для сведения к минимуму потенциального риска развития резистентности к лекарственным препаратам в тех случаях, когда стоимость лекарств не имеет решающего значения (уровень не дифференцирован).

13.6.3.2. В процессе терапии антивирусными препаратами следует измерять уровни ДНК HBV и АЛТ каждые 3 месяца для мониторинга эффективности и обнаружения резистентности к лекарственным препаратам (уровень не дифференцирован).

13.6.4. Мы предлагаем проводить лечение адефовиром или тенофовиром при резистентности к ламивудину (более 10^5 копий в мл HBV ДНК) (2D).

13.6.5. Мы рекомендуем осуществлять скрининг HBsAg-позитивных пациентов с циррозом на гепатоцеллюлярную карциному каждые 12 месяцев методом УЗИ печени и определением уровня альфа-фетопротеина (уровень не дифференцирован).

13.6.6. Мы предлагаем больным, которые являются HBsAg-негативными и имеют титры HBsAb менее 10 mIU/мл, проводить усиленную вакцинацию для повышения титров до уровня более 100 mIU/мл (2D).

Вводная информация

Пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) имеют повышенный риск заражения HBV.

Инфицирование может произойти через инфицированные препараты крови или путем передачи инфекции от другого зараженного больного в отделении диализа.

В западных странах такой риск значительно снизился после внедрения всеобщей иммунизации и практики строгой изоляции зараженных пациентов, но остается весьма значительным в развивающихся странах.

Скрининг на HBV-инфекцию проводят серологическим тестированием на антитела поверхностного антигена гепатита В (HBsAg).

NAT на наличие HBV ДНК дает более четкое определение инфекционной нагрузки.

Вирусная репликация ускоряется после начала иммуносупрессии у реципиентов.

Ряд исследований показал, что HBV повышает риск смертности чаще всего из-за болезни печени, заболевания и гибели трансплантата.

Эффективная антивирусная терапия позволяет ингибировать вирусную репликацию, сдерживает развитие прогрессирующих заболеваний печени и может снизить риск рака печени.

Обоснование

· HBV-инфицированным пациентам свойственны увеличение вирусной репликации и подверженность риску прогрессирования болезни печени после трансплантации почек.

· HBsAg-позитивность является независимым фактором риска смертности и гибели трансплантата.

· HBsAg-негативные пациенты имеют низкий риск увеличения вирусной репликации и прогрессирования болезни печени.

· Проспективные исследования показали, что антивирусные агенты нормализуют АЛТ, вызывают исчезновение ДНК HBV и антигена Е гепатита В (HBeAg).

Антивирусные агенты оптимально использовать для профилактики, поскольку у больных, не принимающих антивирусные агенты на момент пересадки, часто развиваются усиленная вирусная репликация и печеночная дисфункция.

· АЛТ-активность у реципиентов почечного трансплантата ниже, чем среди популяции в целом, и сама по себе является ненадежным маркером активности заболевания печени.

Для оценки эффективности лечения требуется последовательный мониторинг HBV ДНК.

Увеличение числа копий ДНК предполагает развитие резистентности.

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S44–S58.

· Более новые аналоги нуклеозидов – адефовир и тенофовир – эффективны для лечения ламивудинрезистентной инфекции HBV.

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В, подвергаются риску обострения инфекции, прогрессирования заболевания печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации почек.

Частота HBV у больных с терминальной стадией ХПН, определяющаяся как HBsAg-серопозитивность, варьирует от 0 до 8% в развитых странах.

По оценкам Центров контроля и профилактики заболеваний в США (CDC), распространенность HBsAg-позитивных пациентов в США среди диализных больных снизилась с 7,8 до 0,9%, при оценках по случаям заболевания в 2000 г. – на уровне 0,05%.

Это во многом было обусловлено широким использованием универсальных мер предосторожности, проведением скрининга донорской крови, применением стимуляторов эритропоэза, HBV-вакцинацией и строгим соблюдением разделения HBsAg-позитивных от HBsAg-негативных пациентов во время гемодиализа с выделением оборудования и персонала для каждой группы.

Распространенность, однако, гораздо более высока в развивающихся странах (10–20%).

Инфицирование вирусом гепатита В у пациентов с терминальной стадией ХПН является обычно бессимптомным даже в острой фазе, и 80% таких пациентов имеют статус хронического носительства.

Иммуносупрессия после трансплантации почки приводит к увеличению репликации HBV и прогрессированию заболевания печени.

Получение информации о естественном ходе развития гепатита В у реципиентов затруднено по ряду причин.

В этой популяции АСТ-активность ниже, что препятствует выявлению заболеваний печени, связанных с HBV.

В мета-анализе 6 обсервационных исследований (6050 пациентов) HBsAg-позитивность определена как независимый и значительный фактор риска смертности (RR 2,49, 95% CI 1,64–3,78) и гибели трансплантата (RR 1,44, 95% 1,02–2,04 CI).

Этот вывод был подтвержден в ходе дальнейших обсервационных исследований.

В обследовании 286 реципиентов после пересадки почек повреждения, связанные с печенью, являются наиболее распространенной причиной смерти у HBV-позитивных пациентов.

Исследования Юго-Восточного фонда по изъятию органов показали отрицательное воздействие HBV на выживаемость пациентов (p=0,02) и трансплантата (p=0,05) у 13 287 больных, которым была проведена трансплантация почки в период 1977–1987 гг. в США (348).

10-летняя выживаемость пациентов составила 62% у HBsAg-позитивных и 66% – у HBsAg-негативных реципиентов (p=0,02).

10-летняя выживаемость HBsAg-позитивных больных (45%) значительно ниже в сравнении с пациентами, инфицированными вирусом гепатита С (65%).

У реципиентов с морфологическим диагнозом цирроза выживаемость через 10 лет составила 26%.

Во многих исследованиях приведены лишь ограниченные данные по вирусологии, но не учитывалась гистология печени перед трансплантацией почки, что ведет к недооценке серьезности болезни печени на момент трансплантации.

Единственное исследование, в котором последовательно осуществляли серию биопсий, обнаружило гистологическое ухудшение состояния у 85% HBsAg-позитивных пациентов, в среднем через 66 месяцев.

Примерно в 28% случаев был выявлен цирроз печени, тогда как эти пациенты не имели цирроза по данным базовой биопсии.

Среди имеющих цирроз гепатоцеллюлярная карцинома была обнаружена у 23% больных, предположительно частота ежегодных случаев составляет 2,5–5%.

На основе этих данных экспертная группа рекомендовала делать УЗИ печени каждые 3 месяца для обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени.

Стандартной практикой скрининга по HBV является проведение тестов на HBsAg.

Место рутинных NAT для этих пациентов не ясно.

Некоторые недавние исследования показали, что доля диализных больных может обладать скрытым HBV, что было выявлено методами NAT у HBsAg-негативных пациентов (но не все).

У этих пациентов была в общем более низкая вирусная нагрузка, и они могли иметь мутации, предотвращающие появление HBsAg.

Значительная доля тех пациентов, у которых обнаруживается скрытая инфекция, имеют антитела к глубокому антигену гепатита В (HBcAb), и было указано, что тестирование этих больных методами NAT может быть экономически эффек-

тивной стратегией для подтверждения скрытой инфекции.

Риск реактивации HBV среди пациентов, которые являются HBsAg-негативными и HBcAb-позитивными, является низким.

Berger et al. обнаружили рецидив у 2 из 229 таких больных (0,9%).

Savas et al. сообщили о 2 случаях реактивации и представили обзор по 25 ранее известным случаям.

Они отметили широкий возрастной спектр пациентов, у которых были реактивация (22–75 лет), преобладание мужского пола и период после пересадки до начала заболевания от 8 недель до 15 лет по впервые выявленным заболеваниям.

Все, кроме одного больного, имели титры HBsAb ниже 100 mIU/мл, что заставляет авторов предполагать, что вакцинация таких пациентов может быть эффективным средством профилактики.

Группа экспертов рекомендовала широко использовать вакцинацию у таких больных для повышения титров до уровня выше 100 mIU/мл и назначать профилактику ламивудином (в периоды активизации иммуносупрессии).

Основными задачами лечения являются максимальное подавление вирусной репликации при минимизации развития резистентности и предупреждение фиброза печени.

В связи с низкой вероятностью сероконверсии по HBsAb, невысокой частотой перехода из HBeAg в анти-HBeAg-антитела и низкой надежностью последующих измерений АЛТ в качестве показателя активности для оценки эффективности терапии необходимо наблюдать за уровнем HBV ДНК.

Серологические маркеры фиброза, например, коммерчески доступные панели Fibrotest, не были подвергнуты оценке для применения среди KTRs с HBV.

Поскольку репликация скорее зависит от общей степени иммуносупрессии, а не отдельных препаратов, необходимо предпринять усилия для минимизации доз всех иммуноподавляющих препаратов, не подвергая риску трансплантат.

К ним относится использование самых низких доз стероидов.

В настоящее время не существует доказательств дифференцированного эффекта от каких-либо конкретных иммуноподавляющих агентов на HBV-репликацию.

Фармакотерапия

В настоящее время существуют семь лекарств для лечения гепатита B: интерферон альфа 2b, пегилированный интерферон альфа 2a, ламивудин, адефовир, тенофовир, телбивудин и энтекавир.

Интерферон-терапия HBV у KTRs связана с высокой частотой потери трансплантата из-за отторжения.

В серии из 31 HBsAg-позитивного KTRs, получавшего лечение рекомбинантным интерфероном альфа (3 млн МЕ) 3 раза в неделю в течение 6 месяцев, долгосрочная нормализация АЛТ была отмечена у 47% пациентов, а у 13% исчез HBeAg.

Однако потеря трансплантата произошла у 5 из 17 больных в процессе терапии и еще у 4 пациентов после окончания терапии.

По этой причине использование интерферона в таких случаях не рекомендуется.

Ламивудин, аналог цитозина, который ингибирует обратную транскриптазу HBV, широко применяют у реципиентов с HBV (таблица).

Польза ламивудина для стабилизации функции печени была показана в ряде обсервационных исследований.

Мета-анализ, который включал 14 когорт проспективных исследований (184 пациента), выявил, что нормализация АЛТ, исчезновение HBV ДНК и HBeAg произошли у 81% (95% ДИ – доверительный интервал – 70–92%), 91% (95% ДИ – 86–96%) и 27% (95% ДИ – 16–39%) из них соответственно.

Продолжительность приема ламивудина в большинстве (в 11 из 14) исследований составляла 6–12 месяцев.

Более поздние клинические испытания показали аналогичные результаты с монотерапией ламивудином в течение 24–69 месяцев.

Исчезновение HBeAg и HBV ДНК выявлено в 0–25% и 43–78% случаев соответственно.

Изменения по АЛТ происходили параллельно с виремией, у 33–77% пациентов поддерживался нормальный уровень АЛТ.

Сроки начала лечения

Данные относительно оптимальных сроков начала антивирусной терапии являются ограниченными.

Однако имеющиеся данные поддерживают точку зрения о начале лечения во время пере-

Таблица. Результаты клинических испытаний терапии ламивудином

Author/авторы, year/год	ALT normalization/ нормализация, %	HBsAg clearance/ излечение, %	HBeAg clearance/ излечение, %	HBeAg seroconversion/ сероконверсия, %	HBV DNA clearance/ излечение, %
Rostaing (1997)	4/5 (80)	0	0	NA	6/6(100)
Goffin (1998)	4/4(100)	0	0	0/1 (0)	4/4(100)
Jung (1998)	6/6(100)	0	1/3 (33)	NA	6/6(100)
Kletzmayr (2000)	3/3 (100)	0	2/12(17)	2/12(17)	15/16(93)
Tsai (2000) (380)	NA	0	0	NA	7/8 (87.5)
Lewandowska (2000)	17/28 (61)	0	2/26 (8)	NA	10/10(100)
Antoine (2000)	NA	0	8/12 (67)	NA	9/12(75)
Mouquet (2000)	8/15(53)	0	NA	NA	13/15 (87)
Fontaine (2000)	NA	0	6/13 (46)	6/13 (46)	26/26(100)
Lee (2001)	NA	1/13 (8)	3/8 (37.5)	3/8 (37.5)	10/13 (77)
Han (2001)	6/6(100)	0	2/3 (67)	NA	6/6(100)
Chan (2002)	14/14(100)	0	3/14(21)	NA	26/26 (100)
Park (2001)	8/10(80)	0	1/5 (20)	NA	7/10(70)
Mosconi (2001)	NA	0	NA	NA	4/4(100)

садки для HBsAg-позитивных пациентов, независимо от уровня HBV ДНК.

В обследовании 15 пациентов с нормальным уровнем АЛТ до операции 7 начали принимать ламивудин во время трансплантации почек.

У половины из тех, кто не получал лечение, имел место рост АСТ и HBV-виремию в первый год наблюдения, что потребовало терапии ламивудином.

Напротив, все 7 больных, принимавших ламивудин во время трансплантации, продолжали иметь нормальный уровень АЛТ и были HBV ДНК-отрицательными на протяжении дальнейшего мониторинга.

В другом обследовании HBsAg-позитивных пациентов ламивудин назначали профилактически (HBV ДНК-отрицательные) или с упреждением (HBV ДНК-позитивные) 10 больным, а другим 10 – после наступления дисфункции печени. В последней группе виремия развилась в 42% случаев, в то время как в первой группе – только в 10%.

У 6 реципиентов в последней (реактивной) группе развилась печеночная дисфункция по сравнению с профилактической/упреждающей группой, где печеночная дисфункция не была выявлена ни в одном случае.

В другом исследовании, когда решение о начале приема ламивудина было основано на уровнях HBV ДНК или состоянии функции печени, всем пациентам пришлось назначать ламивудин, в среднем через 8 месяцев после пересадки.

Более половины больных начали получать лечение ввиду аномального уровня АЛТ.

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность терапии, которая обеспечивает долгосрочную ремиссию виремии и поддержание нормальной функции печени, а также минимизирует развитие резистентности, неизвестна.

В мета-анализе увеличение продолжительности терапии ламивудином было положительно связано с частотой исчезновения HBeAg ($r=0,51$; $p=0,04$) (рисунок).

Отмена ламивудина была испытана группой Chan et al. у 12 пациентов с низким риском после стабилизации и была успешна лишь у 5 больных (42%).

Рекомендовано, по крайней мере, 24 месяца профилактического лечения.

Оптимальное лечение и выбор препаратов требуют дальнейшего изучения.

Снятие антивирусной терапии может быть связано с рецидивом и увеличением вирусной репликации и даже печеночной недостаточностью.

Развитие резистентности остается серьезной клинической проблемой долговременного использования ламивудина.

Обычно это проявляется вторичным увеличением титров HBV ДНК.

Наиболее часто используемое определение – это содержание более 10^5 копий HBV ДНК в мл.

В большинстве, но не во всех случаях, это вызывается мутацией в локусе tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD) HBV ДНК-полимеразы.

Клинические проявления варьируют.

Хотя некоторые пациенты не имеют значительных биохимических изменений или клинических симптомов, у других функция печени ухудшается.

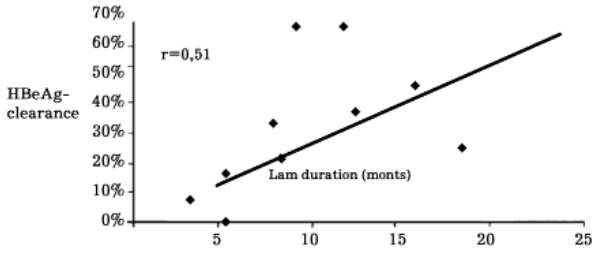


Рисунок. HBeAg-клиренс в сопоставлении с длительностью терапии ламивудином

В обследовании 29 реципиентов резистентность была отмечена у 48% пациентов в среднем в течение 69 месяцев; все связаны с мутацией YMDD.

Резистентность не была связана с демографией пациентов, статусом HBeAg, коэффициентами сероконверсии или генотипом.

Около 80% пациентов с мутациями YMDD имели обострения гепатита.

В мета-анализе общее медианное значение резистентности к ламивудину составило 18% (95% МОПС 10–37%).

Увеличение продолжительности терапии ламивудином было положительно связано с резистентностью к ламивудину (r=0,62; p=0,02).

Интегральная вероятность развивающейся резистентности была примерно 60% в более поздних исследованиях.

Пациентов с резистентностью к ламивудину следует лечить адефовиром или тенофовиром.

Имеются ограниченные данные относительно использования этих агентов у реципиентов почечного трансплантата.

Fontaine et al. назначили адефовир 11 ламивудинрезистентным больным с HBV-инфекцией и нашли его эффективным в обеспечении снижения уровня HBV ДНК в сыворотке без каких-либо значительных негативных последствий.

Энтекавир, аналог гуанозина, при подавлении вирусной репликации является в 30 раз более мощным, чем ламивудин.

В мультицентровом двойном слепом клиническом исследовании, сравнившем энтекавир и ламивудин среди популяции в целом, энтекавир показал более серьезное сокращение ДНК HBV, чем ламивудин.

При ежедневнй дозе 0,5 мг у 83% пациентов, принимавших энтекавир, HBV ДНК не была выявлена по сравнению с 58% тех, кто получал ламивудин.

В исследовании при лечении энтекавиром 8 резистентных к адефовиру и ламивудину реципиентов в течение 16,5 месяца наблюдалось значительное сокращение HBV ДНК-вирусной нагрузки без каких-либо значительных негативных последствий.

Данные по популяции, не имеющей ХПН, показывают, что хотя риск резистентности к энтекавиру является низким у ранее не лечившихся больных, он может оказаться на уровне 51% при сроке 5 лет в случаях резистентности к ламивудину.

В недавнем исследовании тенофовир показал результаты, превосходящие адефовир для достижения ремиссии HBV-виремии и показателей печеночной гистологии у пациентов без ХПН.

Тенофовир является эффективным в случаях устойчивости к воздействию ламивудина и не вызывает резистентности вплоть до 48 месяцев лечения.

Из двух агентов тенофовир имеет гораздо более низкую почечную токсичность, чем адефовир, и, следовательно, был бы предпочтительным агентом для реципиентов почечного трансплантата.

Неизвестно, предотвратит ли развитие резистентности замена ламивудина на энтекавир или тенофовир для целей профилактики.

Научно-исследовательские рекомендации

· У пациентов с терминальной стадией ХПН в различных частях мира должна быть оценена частота скрытой HBV-инфекции, а также определено ее влияние на результаты трансплантации.

· Необходимы исследования для выяснения, предотвратит ли развитие резистентности у реципиентов замена ламивудина энтекавиром или тенофовиром для профилактики.

13.7: ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ)

13.7.1. Если это еще не сделано, проведите скрининг на ВИЧ-инфекцию (уровень не дифференцирован).

13.7.2. Для определения режима антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные пациенты должны получить консультацию специалиста по ВИЧ, который обязан уделить особое внимание взаимодействию различных препаратов, их совместимости и соответствующим дозировкам (уровень не дифференцирован).

Вводная информация

Скрининг на инфицирование ВИЧ – это серологическое тестирование на ВИЧ.

Обычно скрининг выполняют в два этапа.

На первом этапе пациентов проверяют на наличие антител к ВИЧ, обычно ферментным иммуносорбентным анализом (ELISA).

Это крайне чувствительный тест, однако он неспецифичен.

Соответственно тех пациентов, которые являются положительными по ELISA, затем проверяют с помощью анализа Western Blot.

Наличие позитивного результата по Western Blot assay на ВИЧ подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции, за исключением детей моложе 18-месячного возраста, когда положительная серологическая реакция может быть обусловлена присутствием пассивных антител, приобретенных ребенком от матери во время беременности.

NAT на наличие ВИЧ ДНК- или ВИЧ РНК-вирусной нагрузки следует выполнять у детей моложе 18 месяцев с положительным тестом на антитела к ВИЧ.

Антиретровирусные лекарственные средства используются специально для лечения ВИЧ-инфекции.

Взаимодействие двух различных препаратов – это фармакокинетическое взаимодействие между отдельными лекарствами, которое может привести к их накоплению или ускорению метаболизма одного или обоих соединений.

Обоснование

· Пациенты с ВИЧ требуют специализированной медицинской помощи в центрах с соответствующим опытом.

· Скрининг ВИЧ-инфекции следует проводить у всех больных (в идеале – до трансплантации) с целью выявления требующих специализированной медицинской помощи.

· Антиретровирусная терапия необходима для поддержания вирусной супрессии и нормальной иммунологической функции у пациентов с ВИЧ после трансплантации почки.

· Сопутствующее использование антиретровирусных агентов и иммуносупрессивных препаратов создает возможность для потенциального взаимодействия лекарств, которые могут существенно изменить уровни препаратов в крови и требуют соответствующего мониторинга и корректировки в дозировках.

Отчеты по небольшому числу пациентов подтвердили успешные результаты лечения ВИЧ-инфицированных реципиентов.

Однако эти больные были тщательно отобраны и получали адекватное лечение ВИЧ во время трансплантации.

Несмотря на то, что ВИЧ не является абсолютным противопоказанием для трансплантации почек, его присутствие оказывает серьезное влияние на тактику ведения пациента после трансплантации.

Серьезного внимания при ведении больных с ВИЧ требует необходимость быть осведомленным о потенциальном взаимодействии антиретровирусных и других лекарственных препаратов, в том числе иммунодепрессантов.

Необходимо позаботиться о том, чтобы определить и выбрать тех ВИЧ-инфицированных пациентов, которые, скорее всего, получат пользу от результатов трансплантации почки без неприемлемо высокого риска развития оппортунистических инфекций.

Исследование по пересадке органов у больных с ВИЧ (спонсируется Национальным институтом здоровья – НИЗ) продемонстрировало как эффективность трансплантации, так и сложность ведения таких реципиентов.

Накопленные данные из спонсируемого НИЗ исследования по пересадке органов у ВИЧ-инфицированных пациентов определили конкретные комбинации препаратов, которые связаны с взаимодействием препаратов у таких больных.

Соответственно для этих пациентов требуются особое внимание и осторожность с учетом их потенциальных взаимодействий.

Хотя данные из исследований НИЗ продемонстрировали возможность трансплантации у ВИЧ-инфицированных больных, ограниченное число реципиентов с ВИЧ, с терминальной стадией ХПН, подвергающихся трансплантации почек на сегодняшний день, предполагает необходимость продолжать выполнять эту процедуру в качестве исследовательского протокола в избранных центрах с соответствующим опытом.

Наконец, стоит отметить, что обзор накопленного на сегодняшний день опыта свидетельствует о том, что имеется повышенный риск развития острого клеточного отторжения у пациентов с ВИЧ, подвергающихся трансплантации органов.

Научно-исследовательские рекомендации

· Необходимо определить оптимальные медикаментозные иммуносупрессивные режимы препаратов, а также наилучшее антиретровирусное лечение для ВИЧ-инфицированных реципиентов почечного трансплантата.

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. В Институте хирургии имени Вишневского (1947–1955): Первые публикации (1949–1950). «Павловская» сессия АН и АМН СССР (1950). «Рязанская» сессия АМН СССР (1951)

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

Phenomenon of Demikhov. In the Vishnevsky Institute of Surgery (1947–1955): The first publications (1949–1950). Pavlovsk session of the USSR Academy of Science and Academy of Medical Science (1950). Ryazan session of the USSR Academy of Medical Science (1951)

S.P. Glyantsev
Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow

Первые публикации (1949–1950)

Зимой 1949–1950 гг. В.П. Демихов подготовил к публикации материалы сделанных к этому времени опытов. Это: 1) пересадка дополнительного сердца – изолированного с легким; 2) пересадка изолированного легкого; 3) пересадка сердечно-легочного комплекса; 4) изготовление сердечно-легочного препарата с малым и коронарным кругами кровообращения для пересадки сердца в работающем состоянии; 5) изготовление сердечно-легочного препарата с малым и большим кругами кровообращения для изучения функции висцеральных органов; 6) «механическое сердце» для поддержания жизнедеятельности организма в условиях ослабления или прекращения деятельности собственного сердца; 7) препарат «изолированные потроха» для сохранения органов в комплексе; 8) пересадка почек.

По большому счету, каждая из этих тем тянула как минимум на кандидатскую степень, о которой для В.П. Демихова по совокупности его работ в 1947 г. ходатайствовал А.В. Вишневский. Но время ушло, и сейчас перед автором стояла задача хотя бы опубликовать все то, что он наработал.

Результаты пересадок дополнительного сердца и изолированного легкого увидели свет в январском и апрельском, пересадок сердца и легких в комплексе – в майском, а сердечно-легочный препарат – в июльском номерах «Бюллетеня экспериментальной биологии и медицины» за 1950 г. Отметим, что это были первые в мире работы по данной тематике (рис. 1 а, б)[1].

Годом позже в том же журнале были опубликованы сданные в печать в то же время, что и

[1] В 1994 г. статья из январского номера о пересадке дополнительного сердца, переведенная на английский язык, откроет раздел VIII книги L. Stephenson и R. Ruggiero «Heart Surgery Classics», в котором были опубликованы пионерские работы в области пересадки сердца, легких и сердечно-легочного комплекса.

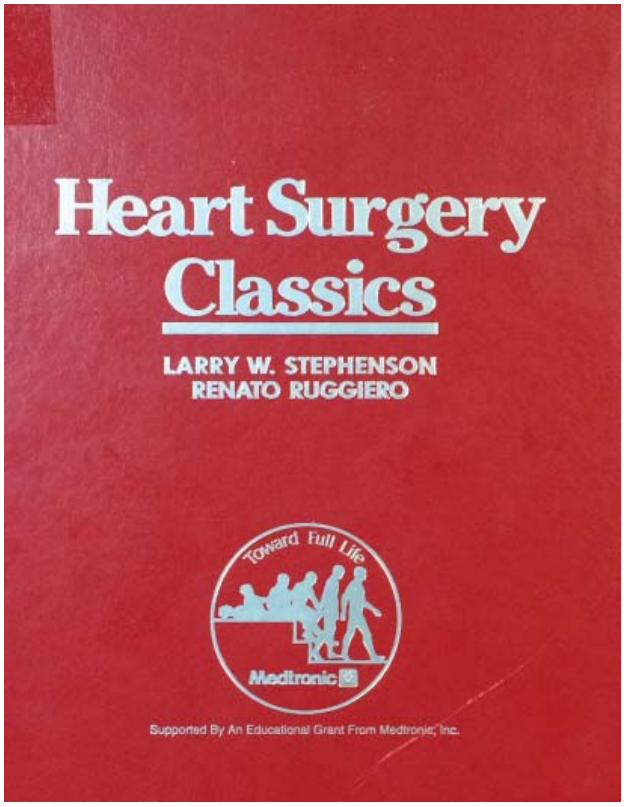
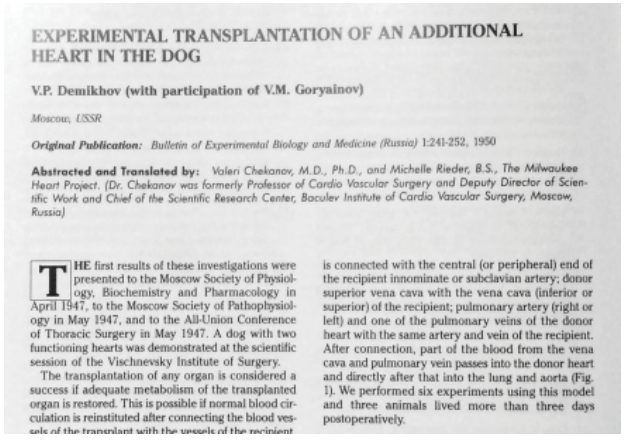


Рис. 1 а. Stephenson L., Ruggiero R. Heart Surgery Classics (1994)



EXPERIMENTAL TRANSPLANTATION OF AN ADDITIONAL HEART IN THE DOG

V.P. Demikhov (with participation of V.M. Goryainov)

Moscow, USSR

Original Publication: *Bulletin of Experimental Biology and Medicine (Russia)* 1:241-252, 1950

Abstracted and Translated by: *Valeri Chekanov, M.D., Ph.D., and Michelle Rieder, B.S., The Milwaukee Heart Project. (Dr. Chekanov was formerly Professor of Cardio Vascular Surgery and Deputy Director of Scientific Work and Chief of the Scientific Research Center, Baculev Institute of Cardio Vascular Surgery, Moscow, Russia)*

THE first results of these investigations were presented to the Moscow Society of Physiology, Biochemistry and Pharmacology in April 1947, to the Moscow Society of Pathophysiology in May 1947, and to the All-Union Conference of Thoracic Surgery in May 1947. A dog with two functioning hearts was demonstrated at the scientific session of the Vischnevsky Institute of Surgery.

The transplantation of any organ is considered a success if adequate metabolism of the transplanted organ is restored. This is possible if normal blood circulation is reinstituted after connecting the blood vessels of the transplant with the vessels of the recipient

is connected with the central (or peripheral) end of the recipient innominate or subclavian artery; donor superior vena cava with the vena cava (inferior or superior) of the recipient; pulmonary artery (right or left) and one of the pulmonary veins of the donor heart with the same artery and vein of the recipient. After connection, part of the blood from the vena cava and pulmonary vein passes into the donor heart and directly after that into the lung and aorta (Fig. 1). We performed six experiments using this model and three animals lived more than three days postoperatively.

Рис. 1 б. Статья В.П. Демихова о пересадке дополнительного сердца (1950)

4 первые, статьи, посвященные «изолированным потрохам» и «механическому сердцу». При этом на момент сдачи рукописей в редакцию их автор был убежден, что впоследствии им «будет достигнута длительная выживаемость собак с замененными сердцем и легкими», а сердечно-легочные препараты будут работать месяцами. Очевидно, это мнение разделял и член редколлегии журнала, директор Института физиологии АМН СССР, академик АМН СССР и академик-секретарь ОМБН АМН СССР И.П. Разенков, представивший все вышеперечисленные статьи в печать.

Обращает на себя внимание подготовленная к печати на 2 месяца раньше статей по пересадкам сердца и легких, представленная И.П. Разенковым в июне 1950 г., но опубликованная в «Бюллетене» *годом позже* статья В.П. Демихова, посвященная изолированному комплексу внутренних органов. По сути дела, это был усовершенствованный сердечно-легочный препарат Павлова – Чистовича – Starling с малым и большим кругами кровообращения, который предназначался для изучения функций и взаимосвязей отдельных органов, а также проведения различных биохимических и фармакологических исследований. Препарат, со слов автора, функционировал в течение многих часов, а при добавлении недостающих эндокринных желез или их секретов, по его мнению, мог бы работать месяцами.

Помимо этого, к достижениям В.П. Демихова в 1946–1950 гг. отнесем апробированные и внедренные им способы кругового сосудистого шва на коллоидных трубках и с помощью аппарата В.Ф. Гудова, проведенные им биохимические исследования у животных-реципиентов, морфологические и гистологические – пересаженных органов, одни из первых в стране результаты использования антикоагулянтов и антибиотиков в экспериментальной трансплантологии, применение электрокардиографии и рентгенокимографии для контроля за деятельностью пересаженного сердца, разработку методов восстановления его деятельности при ослаблении работы сердца во время манипуляций в грудной клетке.

Все это вместе взятое позволяет нам сравнить этот период его деятельности с деятельностью в 1902–1906 гг. пионера экспериментальной трансплантологии A. Carrel: аналогичный по протяженности период – 4 года, аналогичные, но физиологически и хирургически более сложные, чем у американского коллеги, опыты, и более серьезные по длительности выживания органов результаты.

Вот только интерес, проявленный к ним, спустя 40 лет оказался разным. В 1906 г. A. Carrel был приглашен в Рокфеллеровский институт медицинских исследований в Нью-Йорке – первый в США научно-исследовательский институт медицинского профиля, где в должности профессора он возглавил большой экспериментальный

отдел и где ему было предоставлено все необходимое для дальнейшей работы: высокая зарплата, большая операционная, вышколенный персонал, черное операционное белье, на фоне которого были хорошо заметны тонкие нити белого цвета для сшивания сосудов, полная стерильность и сложнейшая аппаратура (например, аппарат для эндотрахеального наркоза).

После бенефиса на сессии Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР младший научный сотрудник без ученой степени с зарплатой в 980 рублей[2] В.П. Демихов продолжил свои исследования, безусловно, мирового, мы бы даже сказали – *каррелевского* уровня, имея в своем распоряжении минимум персонала, примитивно оснащенную операционную с деревянным операционным столом, простейший наркозный аппарат и то и дело ломавшийся один единственный электрокардиограф.

Но нельзя сказать, что руководство института совсем игнорировало его работу и полученные им результаты. В начале 1950 г. В.П. Демихов возглавил экспериментальную группу по пересадке органов, а 1 апреля 1950 г. переводом из лаборатории экспериментальной физиологии по оживлению организма АМН СССР в его группу старшим лаборантом был зачислен выпускник кафедры физиологии МПМИ В.М. Горяйнов (рис. 2). В течение 1950 г. В.П. Демихов с Горяйновым и еще несколькими сотрудниками продолжал пересаживать дополнительные сердца и гомопочки собакам. Нескольким опытам в 1960 г. он уделил внимание в своей книге «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте».

Рис. 2. В.П. Демихов (слева) и В.М. Горяйнов (1950-е гг.)

6 сентября 1950 г. после двусторонней нефрэктомии собаке была пересажена гомопочка. Через 4 дня относительного благополучия наступила анурия. Еще через 5 суток вторая гомопочка была подшита на сосуды бедра. Для сшивания сосудов был использован аппарат В.Ф. Гудова. К удивлению экспериментатора, после восстановления кровообращения донорской почки из ее мочеточника моча стала выделяться... фонтаном. Аналогичный результат был получен в опыте от 25 октября 1950 г., а также в опытах № 15 и № 16. Все собаки вскоре погибли, но повышенная активность подсаженной почки на фоне анурии показалась В.П. Демихову заслуживающей внимания.

28 ноября 1950 г. он применил новый, 16-й вариант пересадки дополнительного сердца в левую плевральную полость на место удаленной нижней доли легкого соединением всего двух сосудов. Полая вена донорского сердца соединялась с легочной веной нижней доли правого легкого собаки-реципиента, а культя аорты – с периферическим концом левой подключичной артерии. Желудочково-предсердным анастомозом служила доля донорского легкого. 6 декабря состояние собаки было хорошим. Она была подвижна, много пила и с аппетитом ела, ласкалась и лаяла на незнакомых ей посетителей вивария. Пульс дополнительного сердца на левой плечевой артерии был хорошего наполнения и напряжения.

Ежедневно хвостатому пациенту снимали электрокардиограмму, а 9 декабря на фоне ухудшения состояния в рентгеновском отделении Института терапии АМН СССР В.П. Демихов вместе с И.И. Савченковым провел рентгеноскопию, рентгенографию и фонокардиографию обоих сердец. Был обнаружен массивный гидроторакс, но плевральная пункция не удалась. 10 декабря состояние животного резко ухудшилось, а 11-го собака погибла. На вскрытии был обнаружен двусторонний пиопневмоторакс. Пересаженное сердце и отходящие от него сосуды были сращены с окружающими тканями плотными фиброзными спайками, ни по внешнему виду, ни на разрезе ничем не отличаясь от сердца и левой подключичной артерии реципиента. Больше того, при гистологическом исследовании оказалось, что мышца пересаженного сердца выглядела лучше, чем миокард собаки-реципиента. Постмортальный анализ электрокардиограмм показал, что по мере

[2] В пересчете на 1961 г. – 98 рублей.

жизни пересаженного сердца в другом организме его деятельность улучшалась, и в последний день жизни собаки это сердце функционировало лучше, чем собственное.

На фоне этого эксперимента 1 декабря 1950 г. был проведен очередной опыт по той же схеме, причем и здесь для сшивания сосудов В.П. Демихов воспользовался аппаратом. Но поскольку этот аппарат был опытным и имел много конструктивных недостатков, которые или не позволяли сшивать сосуды в глубине грудной клетки, или приводили к травме интимы, собака погибла на 2-е сутки после операции от тромбоза сосудов пересаженного сердца.

Затем последовали операции по вновь разработанным схемам пересадок дополнительного сердца № 17 и № 18, отличавшимся от схем № 16 и № 11 соответственно тем, что в первом случае аорта трансплантата анастомозировалась не с периферическим, а с центральным концом подключичной артерии реципиента, а во втором – желудочково-предсердный анастомоз донорского сердца заменяла доля легкого. И эти собаки погибли.

Первая – на 2-е сутки от кровотечения, вторая – на 5-е, по мнению В.П. Демихова, от инфекции. Примечательно, что во втором случае в плевральной и перикардиальной полостях был обнаружен мутный кровянистый экссудат, из чего экспериментатор сделал следующий вывод:

> «Судя по тому, что воспалительный процесс в плевральной полости и перикарде достиг значительного развития к 4–5-му дню после операции (как при обычных инфекциях), нужно думать, что основной причиной [смерти] явилось инфицирование во время операции. Большое скопление жидкости в перикардиальной полости могло быть не только следствием воспалительного процесса, но и результатом нарушения оттока лимфы из перикардиальной полости пересаженного сердца»[3].

И опять технические, по его мнению, ошибки: тромбозы, кровотечения, инфекция. И ни одной мысли о биологических проблемах, о которых ему говорили на сессии менее опытные, как он считал, коллеги. Но с чего бы таким мыслям в его голове появиться, если «иммунологические исследования, проведенные в процессе наших опытов по пересадке почек, не установили накопление антител»[4], а никаких других методик для изучения иммунологии, кроме серологических, у него не было?

Самое интересное, что В.П. Демиховым для сравнения поведения пересаженной почки при явной несовместимости тканей была выполнена пересадка почки на сосуды шеи собаки от 2 трупов детей и живого новорожденного жеребенка. Во всех 3 случаях такой явно аггравированной *гетеротрансплантации* эксперимент не удался. Что и требовалось доказать. Но опять:

> «Гибель трансплантата наступает, по-видимому, *не из-за появления специфических антител* (курсив наш – С.Г.), так как и в этих случаях их обнаружить не удалось»[5].

И вновь повторим наш риторический и уже заданный выше вопрос: что же мешало ему, уже тогда великому (если сравнивать его с Каррелем) экспериментатору, выполнить *аутотрансплантацию* почки или сердца? Тогда все встало бы на свои места: при аутопересадке почка работала бы годами, при гомотрансплантации – 3 недели, при гетеро- – не работала бы вовсе. Но В.П. Демихов с присущим ему упрямством продолжал доказывать:

> «Гомопластически пересаженные почки в течение некоторого времени способны полностью выполнять функцию удаленных собственных почек и тем самым поддерживать жизнь организма»[6].

Конечно, этот вывод крайне важен. Но дальше него дело не шло.

В самом начале 1951 г. В.П. Демихов провел еще один опыт по пересадке дополнительного сердца в грудную полость по схеме № 19 (рис. 3), являвшейся вариантом схем № 10 и № 14. Это была 109-я гомопересадка дополнительного сердца, после чего в течение 1952–1954 гг. подобных операций В.П. Демихов не выполнял.

Итак, почему же он не видел очевидного? Только ли потому, что следовал путем И.В. Мичурина? Нет, не только. Еще и И.П. Павлова.

«Павловская» сессия АН и АМН СССР (1950)

Летом 1950 г. как биолог и физиолог В.П. Демихов был отправлен от Института хирургии на объединенную научную сессию АН и АМН

[3] *Демихов В.П.* Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. – М.: Медгиз, 1960. – С. 72.
[4] Там же. – С. 139.
[5] Там же. – С. 139.
[6] Там же. – С. 139.

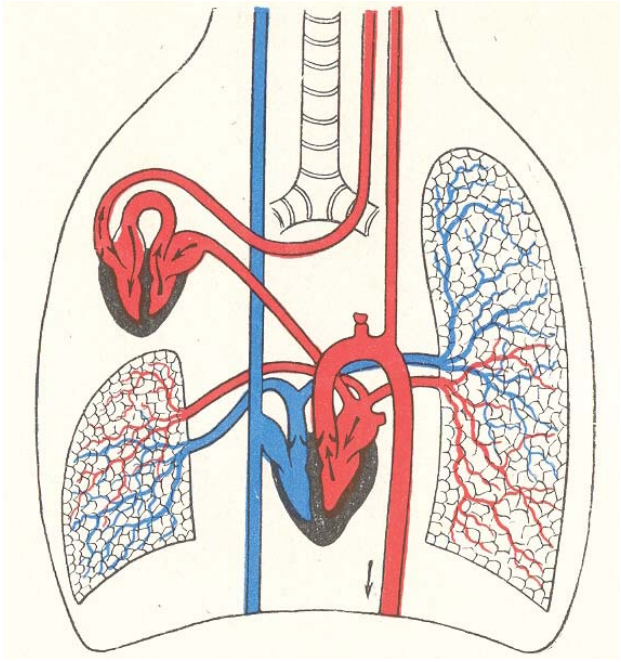


Рис. 3. Схема пересадки сердца № 19 (В.П. Демихов, 1960)

СССР, посвященную проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова, получившую название «павловской» (рис. 4 а, б). Сессия проходила 28 июня – 4 июля в Колонном зале Дома союзов на Моховой и собрала большую аудиторию ученых самых различных специальностей – биологов, физиологов, клиницистов, психологов и даже философов из НИИ и вузов 55 городов страны. Надо сказать, что быть ее участником было очень почетно. Ведь среди делегатов одних только академиков было 480 человек. В.П. Демихову достался один из 920 гостевых билетов.

Открывая сессию, в самом начале своей речи президент АН СССР академик С.И. Вавилов процитировал слова И.В. Сталина, который еще в 1906 г. прозорливо замечал:

> «...развитию идеальной стороны... предшествует развитие материальной..., сначала изменяются внешние условия..., а затем соответственно изменяется сознание, идеальная сторона», – которые, по мнению докладчика, – «в самой общей форме предопределяют главный тезис учения Павлова о высшей нервной деятельности во всем его богатстве и сложности»[7].

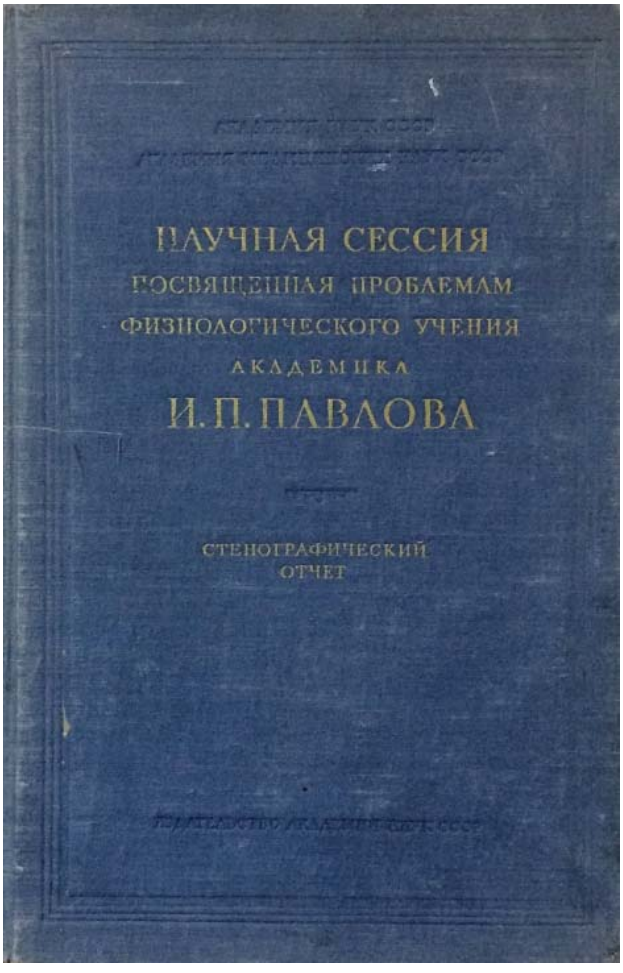


Рис. 4 а. Труды Павловской сессии (1950)

Рис. 4 б. Газета «Правда» об открытии сессии (22 июня 1950 г.)

[7] *Вавилов С.И.* Вступительное слово // Научная сессия, посв. пробл. физиол. учения акад. И.П. Павлова, 28.06 – 04.07.1950. Стенографический отчет. – М.: Изд-во АН СССР, 1950. – С. 5.

Выступивший вторым вице-президент и академик АМН СССР И.П. Разенков развил эту мысль, вставив между фамилиями И.В. Сталина и И.В. Павлова... И.В. Мичурина и его верного ученика и последователя Т.Д. Лысенко:

> «Под руководством товарища Сталина передовое мичуринское учение, возглавляемое достойным учеником Мичурина академиком Т.Д. Лысенко, одержало решительную победу над реакционным идеалистическим направлением в биологии – вейсманизмом-морганизмом. Теперь мичуринское учение поставлено целиком на службу нашему социалистическому сельскому хозяйству»[8].

Далее с высокой трибуны говорились слова о том, что «учение И.П. Павлова должно быть положено в основу построения всей медицины», о «деле обращения физиологии на службу здравоохранению», о «проявлении низкопоклонства перед зарубежной наукой и космополитизме», об «отрыве научных работников от запросов практической медицины».

За отход от павловского учения о примате высшей нервной деятельности над всеми функциями организма досталось Президиуму АМН СССР, академикам И.С. Бериташвили, Л.А. Орбели, П.К. Анохину, А.Д. Сперанскому и самому И.П. Разенкову (в порядке самокритики), профессорам Л.Н. Федорову и Е.Б. Бабскому, а самым преданным учеником И.П. Павлова, наиболее плодотворно развивающим его учение, был назван выступивший следом за И.П. Разенковым академик К.М. Быков.

Назвав биологию «важнейшей основой современной медицины» и продолжая мысль И.П. Разенкова, Константин Михайлович подчеркнул, что она:

> «всегда являлась ареной идеологической борьбы» и что эта «борьба за материалистические основы дарвиновского учения в СССР завершилась победой мичуринской биологии, построенной на основе передовой философии материализма»[9].

Подробно обосновав вклад И.П. Павлова в науку, признанный всем мировым научным сообществом, К.М. Быков упомянул и о попытках великого физиолога доказать наследование условных рефлексов, и о постулировании главенствующей роли центральной нервной системы во всех процессах жизнедеятельности, включая обменные, всех органов и тканей. И прочая, и прочая.

На вечернем заседании сессии 30 июня выступил А.А. Вишневский, рассказавший о физиологическом направлении в хирургии, которого придерживается руководимый им институт и все передовые советские хирурги, и объявивший физиологию *основой клинической хирургии*.

Мы не приводим выступления других участников сессии. Они были в том же ключе критики и самокритики в разных дозах. Но вот вопрос: мог ли делегат сессии В.П. Демихов уйти с нее, не будучи под впечатлением от всего услышанного, «плодотворно развившего» все то, что двумя годами ранее прозвучало на знаменитой сессии ВАСХНИЛ?

Обратим внимание еще на одно совпадение. Весной 1950 г., когда продолжатель дела И.П. Павлова в области физиологии пищеварения академик И.П. Разенков писал и редактировал свой доклад на сессии, то одновременно он прочел переданные ему редакцией журнала «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» статьи В.П. Демихова, посвященные результатам его ранних работ, и подписал (представил) их в печать.

Современный анализ трудов В.П. Демихова тех лет с точки зрения современной ему мичуринской биологии и павловской физиологии показывает, что в них были и примат условий существования над наследственными признаками, а также физиологического материализма (опыта, практики) над физиологическим идеализмом (теоретизированием), и отсутствие преклонения перед Западом (чисто отечественная разработка), и стремление внедрить достижения физиологии в здравоохранение (правда, бесплодное), и даже павловский сердечно-легочный комплекс как основа демиховского, с помощью которого можно было бы изучать деятельность висцеральных органов в духе единства внешней и внутренней среды.

> «Только пройдя через огонь эксперимента вся медицина станет тем, чем быть должна, т.е. сознательной, а следовательно всегда и вполне целесообразно действующей», – писал И.П. Павлов[10].

[8] *Разенков И.П.* Выступление // Там же. – С. 9.
[9] *Быков К.М.* Развитие идей И.П. Павлова (задачи и перспективы) // Там же. – С. 13.
[10] Там же. – С. 43.

Но ведь то же самое считал и В.П. Демихов. Так что очень даже в русле павловских идей и «самого передового в мире» учения шел молодой биолог и физиолог, который с полным правом мог причислить себя к «пионерам и новаторам, проводящим свои работы с позиций научного мировоззрения Павлова». И заставить его сойти с этих позиций без борьбы было не просто.

Что же касается упрямства и самостоятельности В.П. Демихова, то и тут он легко мог найти пример для подражания в современной ему научной литературе самого высокого ранга. Например, в лице ближайшего ученика И.П. Павлова, создателя учения о нервной трофике, академика А.Д. Сперанского, который писал:

> «Пассивное подчинение чужому руководству легко может погубить дело...»[11].

«Рязанская» сессия АМН СССР (1951)

В июне 1951 г. в Рязани должна была состояться выездная сессия Общего собрания АМН СССР, на которой В.П. Демихову было предложено выступить с докладом о факторах движения крови в сосудистом русле[12] и продемонстрировать операцию по замене сердца и легкого. Кем предложено? Трудно сказать. С одной стороны, его шеф, А.А. Вишневский, тогда еще не был членом академии (членом-корреспондентом АМН СССР он был избран только в 1952 г.). А с другой, трибуна сессии Общего собрания АМН СССР для простого биолога-экспериментатора без ученой степени была научным Эверестом.

Возможно, правда, что это выступление состоялось с подачи тех академиков-хирургов, которые знали о проводимых им работах, но не присутствовали на ноябрьской сессии Института хирургии 1949 г., а также академиков-терапевтов (например, А.Л. Мясникова), которым понадобились дополнительные аргументы для критики теории так называемого периферического сердца М.В. Яновского, которую Г.Ф. Ланг (кстати, ученик М.В. Яновского) и его ученики, к которым относился А.Л. Мясников, последовательно критиковали начиная с 1925 г.

Понимая, что на этот раз уровень демонстрации будет очень высоким, В.П. Демихов прекратил все прочие эксперименты, и всю весну интенсивно занимался пересадками сердца и легких у собак, но без особых успехов. Животные гибли в ближайшем послеоперационном периоде. Единственный опыт, кстати, 40-й по счету в этой серии, который мог вызвать какой-то интерес, был проведен 15 мая 1951 г., когда он пересадил сердечно-легочный комплекс от молодой самки очень старой, истощенной и больной раком собаке, находившейся в крайне тяжелом состоянии. К удивлению оператора собака не только перенесла травматичную операцию, но и прожила с замененными сердцем и легкими 12 часов. Кроме этого, в этой серии опытов было установлено, что наиболее частой причиной гибели собак был спазм гортани, наступавший в результате повреждения глоточных ветвей возвратного нерва при денервации сердца. Для профилактики этого осложнения всем оперированным собакам после пересадки В.П. Демихов стал выполнять трахеостомию.

Как прошел его доклад, мы не знаем, но о результатах опыта рассказал сам В.П. Демихов. 12 июня 1951 г. на кафедре физиологии Рязанского медицинского института (рис. 5), в актовом зале которого проходила сессия, он продемонстрировал свою операцию членам академии. Сердечно-легочный комплекс собаки-донора к пересадке он подготовил за 40 минут. Еще 2 часа ушли на саму пересадку. Затем была наложена трахеостома. На следующий день пришедшие посмотреть на оперированное животное академики были удивлены тем, что собака пила, ела, ходила по комнате,

Рис. 5. Физиологический корпус РязГМА (2014)

живо реагируя на окружение, а частота ее дыхания и пульса была в пределах нормы (рис. 6 а, б).

[11] Там же. – С. 28.
[12] *Демихов В.П.* Указ соч. – С. 200 (сноска).

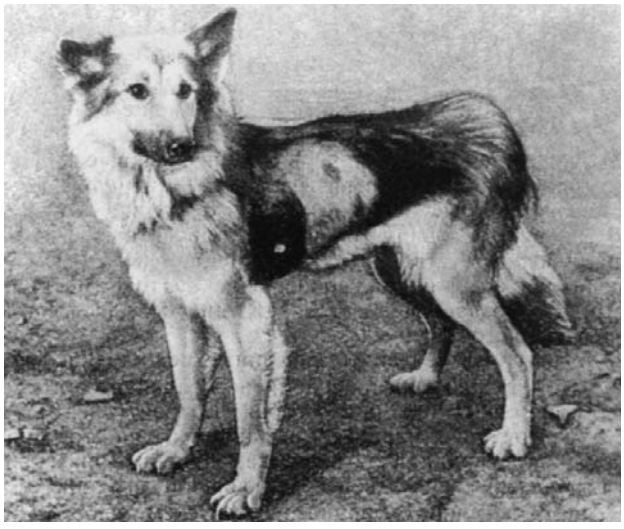


Рис. 6 а. Собака с дополнительным сердцем (В.П. Демихов, 1960)

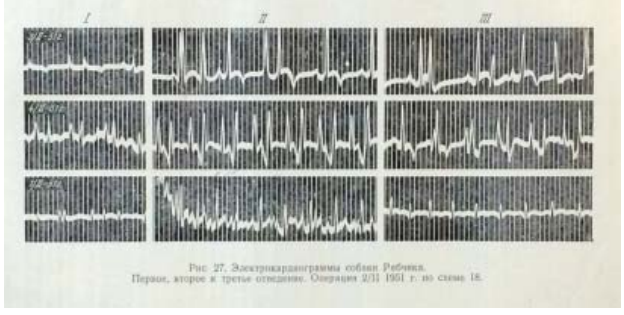


Рис. 27. Электрокардиограммы собаки Рябика.
Первое, второе и третье отведение. Операция 2/II 1951 г. по схеме 16.

Рис. 6 б. Электрокардиограмма двух сердец (В.П. Демихов, 1960)

Сессия закончилась. Ее участники разъехались, а черно-белая дворняжка по имени Дамка с пересаженными сердцем и легкими была все еще жива и неплохо себя чувствовала. Для ухода за ней В.П. Демихову пришлось остаться в Рязани.

Прошло еще 3 дня. В ночь с 16-го на 17-е июня поездом в специально сконструированной клетке с наложенной на грудную клетку повязкой В.П. Демихов привез животное в Москву, а с Курского вокзала доставил в институт на Большую Серпуховскую улицу. Собака сама спустилась вниз по лестнице и была оставлена в экспериментальной лаборатории до утра. На следующий день 17 июня ее состояние ухудшилось, а утром 18-го хирург обнаружил ее мертвой. Рядом лежала трахеостомическая трубка.

«При вскрытии места сосудистых швов проходимы, тромбы отсутствуют, – записал в патологоанатомическом протоколе В.П. Демихов. – Между тканями трансплантата и реципиента началось срастание. При гистологическом исследовании миокарда и легочной ткани каких-либо особенностей, указывавших на несовместимость тканей донора и реципиента, не найдено».

Таким образом, собака с сердечно-легочным комплексом прожила 6 суток, но никаких морфологических изменений в пересаженных органах обнаружено не было.

«Основной причиной смерти, – заключил В.П. Демихов, – по-видимому, послужило нарушение дыхания в результате выпадения трахеостомической трубки»[13].

И опять неудача была списана на осложнение технического порядка.

По-видимому, рязанский эксперимент настолько поразил воображение членов академии, что вскоре Президиум АМН СССР присудил «*кандидату медицинских наук* В.П. Демихову премию имени академика Н.Н. Бурденко за экспериментальные работы по пересадке сердца». Когда работавший по нашей просьбе в архиве РАМН А.А. Зингман (Азин) в 2004 г. обнаружил эту запись в протоколах заседаний Президиума АМН СССР, то забыл записать число и номер протокола, настолько его поразил сам факт признания работ нашего героя на столь высоком академическом уровне. Но фразу скопировал точно.

У нас же по поводу этого факта возникли два вопроса.

Первый. Почему В.П. Демихов назван «кандидатом медицинских наук», если к тому времени, по нашим данным, он вообще не имел никакой ученой степени и тем более как биолог не мог иметь ее по медицинским наукам? Но мы помним слова А.В. Вишневского двухлетней давности о ходатайстве В.П. Демихову кандидатской степени «по совокупности работ». Так была ли присуждена тогда степень нашему герою или нет? И второй. Почему его наградили премией имени академика Н.Н. Бурденко, которая дается только за работы по нейрохирургии и военно-полевой хирургии? Гораздо логичнее было бы дать премию имени академика С.И. Спасокукоцкого, присуждаемую за работы по грудной хирургии.

Мы бы даже сочли этот факт курьезом, если бы не нашли его подтверждения в личном деле

[13] Там же. – С. 106.

В.П. Демихова (и тоже без даты): «...За экспериментальные работы по пересадке сердца мне присуждена премия имени академика Н.Н. Бурденко» с припиской: «При более благоприятных условиях проводимой мной научной работы могли быть получены еще большие результаты...».

А результаты действительно были впечатляющими. К концу 1951 г. количество пересадок сердца и легких перевалило за 60. Средняя продолжительность жизни животных составляла в среднем 4–5, редко – 6 суток. Причины смерти (по В.П. Демихову) были разными, но на первом месте стояла инфекция (плеврит, бронхопневмония). Затем шли тромбозы, кровотечения и повреждения гортанного нерва при денервации сердца, а также смещения (или выпадения) трахеостомической трубки. На аутопсиях никаких морфологических особенностей в миокарде пересаженного сердца он не находил. Правда, гистологических исследований тоже не проводил. Но зачем ему нужен был микроскоп, если глазом он ничего не видел?

И тот часто встречавшийся на вскрытиях факт, что явления бронхопневмонии с отеком легочной ткани и плотными очагами серого цвета, наблюдаемые, как правило, на 4–6-е сутки после операции, локализовались в нижних долях, а верхние были нормального вида, только укрепляло его мнение об инфекционном генезе воспаления:

> «Если бы воспаление в пересаженных легких зависело от тканевой несовместимости, – здраво рассуждал В.П. Демихов, – то оно должно было бы возникнуть не только в нижних, но и в верхних долях»[14].

Насколько большую роль играет инфекция в развитии осложнений при пересадках органов на сегодняшний день? По данным В.И. Шумакова и соавт. (2005), более чем у половины реципиентов после трансплантации сердца развиваются инфекционные осложнения, из которых 28% заканчиваются летально. При этом пик бактериальных инфекций приходился на 1-й месяц после операции. Объясняет ли это что-либо в наблюдениях В.П. Демихова? Скорее всего, нет. Ибо в этиологии и патогенезе инфекционных осложнений после современных пересадок органов большую роль играет проводимая с первых дней после операции иммуносупрессивная терапия.

И хотя надо признать, что причиной смерти демиховских собак в подавляющем большинстве случаев служило острое клеточное или клеточно-гуморальное отторжение пересаженных органов, проявлявшееся отеком и появлением очагов некроза, то в логике В.П. Демихову отказать трудно. Ведь, во-первых, оперировал он далеко не в асептических условиях, во-вторых, сшивал *инфицированную трахею*, а в-третьих, антибиотики мог применять далеко не каждый раз, а только в том случае, когда они у него были.

Наконец, легочные осложнения «достали» его до такой степени, что, раз за разом наблюдая отсутствие изменений в миокарде пересаженного сердца, В.П. Демихов решил начать разработку способа пересадки изолированного сердца. Причем в ортотопическую позицию, чтобы на него не влияла инфекция из бронхов.

Но теоретически это было сделать довольно трудно. Ведь если при пересадке сердца с долей легкого он сшивал всего 2 сосуда – полую вену и аорту, а при пересадке дополнительного изолированного сердца с учетом желудочно-предсердного анастомоза – 3, то при пересадке сердца в средостение нужно было сшить 9 сосудов, соединявших собачье сердце с легкими (2 ветви легочной артерии и 7 легочных вен), а также 2 полые вены и аорту. Итого – 12 сосудов, сшивание которых не только заняло бы слишком много времени, но и резко увеличивало риск тромбоза наложенных анастомозов. И В.П. Демихов придумал, как ему избежать такого количества сосудистых швов.

Работая с собачьими сердцами продолжительное время, он знал, что левое предсердие у собак можно на значительном участке отслоить от правого. Уже во время первой операции 25 декабря 1951 г. он попытался выполнить эту манипуляцию с целью соединить стенки левого предсердия реципиента с впадающими в него легочными венами с левым предсердием донорского сердца. Но во время этой процедуры стенка предсердия порвалась, и собака погибла.

Лишь у 6-й собаки, оперированной 12 февраля 1952 г., ему удалось выключить собственное сердце из кровообращения, и в течение 2 часов ее жизнь поддерживалась только пересаженным сердцем. Это была первая собака, которая жила во время и после операции за счет деятельности одного только чужого сердца. Но в последующем гибель собак с замененным сердцем на операционном столе продолжилась, и В.П. Демихов на

[14] Там же. – С. 110.

время прекратил эти эксперименты. К тому же у него возникла совершенно новая идея.

А пока обратим внимание читателя на тот факт, что концепция подшивания предсердия донорского сердца к «площадке» из стенки предсердия реципиента, блестяще реализованная в 1960 г. американскими хирургами из Стэнфордского университета, принадлежит В.П. Демихову.

(Продолжение следует)

К 75-летию академика РАН Александра Григорьевича Чучалина

директора НИИ пульмонологии МЗ РФ

В этом году свой 75-летний юбилей отмечает главный терапевт страны и основоположник современной школы отечественной пульмонологии, ученый мирового уровня академик РАН Александр Григорьевич Чучалин.

Александр Григорьевич в 1957 году поступил во Второй МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ), параллельно с учебой работал медбратом. Затем были ординатура, аспирантура, которую он окончил досрочно, и защита кандидатской диссертации. С 1967 по 1975 год А.Г. Чучалин – ассистент и доцент кафедры внутренних болезней, которой заведовал профессор Павел Николаевич Юренев. В 34 года он защитил докторскую диссертацию, вскоре получил звание профессора и возглавил кафедру госпитальной терапии Второго МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, которой руководит более 30 лет.

С именем Александра Григорьевича Чучалина связано признание отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, появление среди прочих равных врачебной специальности «пульмонология», утверждение должностной категории «врача-пульмонолога».

Знаменательным в его жизни стал 1990 год – год открытия созданного им Научно-исследовательского института пульмонологии. Вначале институт входил в состав Российского государственного медицинского университета, а в 1991 году получил самостоятельность. За сравнительно короткий срок НИИ пульмонологии МЗ РФ становится головным пульмонологическим центром в стране, способным решать многие фундаментальные и прикладные задачи.

В 1990 году А.Г. Чучалиным создан научный журнал «Пульмонология». Александр Григорьевич – член редколлегий журналов «Трансплантология», Журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», «Терапевтический архив», «Врач», «Русский медицинский журнал», «Journal of Environmental medicine and Environmental Sciences» и «Respiratory Care».

Александр Григорьевич Чучалин – инициатор, организатор, научный руководитель и бессменный президент ежегодного Общероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». С 2005 года он является председателем правления «Российского респираторного общества», которое объединяет врачей в области респираторной медицины и проводит ежегодные Национальные конгрессы по болезням органов дыхания. Идея этих крупнейших конгрессов – претворение в жизнь мечты Александра Григорьевича о непрерывном и безостановочном образовании специалистов XXI века. Александр Григорьевич является научным руководителем государственной научно-технической программы «Здоровье населения России» и президентом одноименного фонда.

Академик А.Г. Чучалин – эксперт ВОЗ, председатель регионального отделения по СНГ INTERASTHMA, член исполнительного комитета Общества православных врачей. С 2005 года – главный терапевт Минздравсоцразвития Российской Федерации.

Под научным руководством А.Г. Чучалина защищены 40 докторских и 116 кандидатских диссертаций. Его перу принадлежат 23 монографии и учебника, более 400 научных статей в фундаментальных журналах нашей страны и за рубежом. Его ученики и сотрудники достойно представляют отечественную пульмонологию за рубежом: в США, Канаде, Швеции, Франции, Израиле и Германии.

Александр Григорьевич – талантливый ученый с широким научным кругозором, оригинальными подходами в решении многих вопросов теоретической и практической медицины. В России и за рубежом научные круги по достоинству оценили труды А.Г. Чучалина. Он избран почетным членом Кубинской, Чешской академий, Европейской академии наук и искусств, академии

«Восток–Запад» и Академии Рамазини. В 1997 году несколько международных научных центров назвали академика Чучалина «Человеком года». Американским биографическим институтом он отмечен за особый вклад в развитие мировой цивилизации. В 2003 году Александр Григорьевич стал первым в России лауреатом международной премии «Золотой Гиппократ».

А.Г. Чучалин награжден орденом «Знак Почета» и медалями. Он является трижды лауреатом премии Правительства РФ. В 2006 году он был удостоен ордена «За заслуги перед Отечеством», а в 2009 году – премии «Признание».

Удивительное сочетание таланта клинициста, ученого и организатора поставило Александра Григорьевича в ряд ведущих представителей современной российской медицины. Широта его интересов и круг знаний как в фундаментальной науке, так и в практических вопросах клинической деятельности, умение сформулировать основные проблемы сегодняшнего дня и поставить вопросы, требующие своего решения завтра, вызывают восхищение и мало кого оставляют равнодушным.

Александр Григорьевич является одним из основных организаторов становления и внедрения в клиническую практику программы трансплантации легких в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Выдающийся российский ученый и организатор здравоохранения, А.Г. Чучалин внес яркий вклад в развитие отечественной пульмонологии, обогатив это направление клинической медицины многими оригинальными научными идеями и осуществляя руководство их практической реализацией.

Редакция журнала «Трансплантология» желает Александру Григорьевичу крепкого здоровья, благополучия, неизменной творческой энергии и еще многих лет плодотворной деятельности!

К 55-летию профессора Яна Геннадьевича Мойсюка

заведующего отделом клинической трансплантологии,
заведующего отделением пересадки почки и печени
ФБГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ

В 1977 году, окончив школу с золотой медалью, Я.Г. Мойсюк поступил на лечебный факультет I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Во время учебы он проявлял особый интерес к трансплантологии, целенаправленно изучал специальную литературу, участвовал в операциях, осваивал хирургические манипуляции. Большое внимание воспитанию будущего специалиста уделял П.Я. Филипцев, которого Ян Геннадьевич считает своим первым учителем и наставником в медицине. В 1983 году Я.Г. Мойсюк с отличием закончил I ММИ им И.М. Сеченова.

В 1984 году Я.Г. Мойсюк поступает в интернатуру по хирургии при Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского, где с 1986 года он работал врачом-хирургом, а затем младшим научным сотрудником. В 1987 году под руководством П.Я. Филипцева Ян Геннадьевич защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Биопротезы из вены пуповины человека в качестве артериовенозных фистул для гемодиализа».

В апреле 1987 года Я.Г. Мойсюку предложили перейти на работу в НИИ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (ныне ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ), где незадолго до этого была проведена первая в СССР успешная операция по трансплантации сердца. Предложение было принято, так как молодому ученому хотелось попробовать себя в разных направлениях трансплантологии. Первые два года он работал старшим научным сотрудником в лаборатории консервации и типирования органов. Яну Геннадьевичу была поручена задача развития нового направления – мультиорганного донорства.

1989 год – еще одна важная веха в биографии Я.Г. Мойсюка как хирурга-трансплантолога: стажировка в США в рамках программы Министерства здравоохранения СССР по обмену молодыми специалистами. О четырех с половиной месяцах, проведенных в США, в Институте Томаса Старзла в Питтсбурге, в учреждении, являвшемся «меккой» трансплантологов всего мира, он вспоминает до сих пор. Сегодня, сравнивая профессионализм зарубежных и отечественных специалистов, Ян Геннадьевич говорит, что проблема наших трансплантологов заключалась и заключается отнюдь не в их подготовке, а в недостатке финансирования и отсутствии необходимых технологий.

После возвращения из научной командировки Я.Г. Мойсюк возглавил в НИИТИО отделение трансплантации почки. В феврале 1990 года В.И. Шумаковым и Я.Г. Мойсюком выполнена первая в СССР успешная трансплантация печени. В 1991 году за внедрение в клиническую практику метода ортотопической трансплантации печени Ян Геннадьевич был удостоен серебряной медали ВДНХ СССР. В 1992 году на основе накопленного опыта он защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Мультиорганное донорство в клинической трансплантации».

С 1999 года по инициативе Я.Г. Мойсюка активно развивается направление пересадки почки от живого родственного донора. К теме трансплантации печени, которая стала сегодня предметом его основных интересов, он возвращается в 2000 году.

В настоящее время Я.Г. Мойсюк является одним из ведущих в стране специалистов в обла-

сти трансплантации почки и печени. Он имеет высшую врачебную категорию по специальности «Хирургия». В январе 2000 года утвержден в ученом звании профессора по специальности «Трансплантология и искусственные органы». При его непосредственном участии осуществлялись подготовка, организация и клиническая реализация программ мультиорганного донорства и трансплантации печени.

Ян Геннадьевич успешно передает свой опыт и знания врачам, аспирантам и научным сотрудникам. Под его руководством успешно защищены 13 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Он много внимания уделяет подготовке кадров для региональных центров трансплантации, проводит выездные операции и консультации. При его непосредственном активном участии осуществлены первые операции и созданы центры трансплантации почки в Хабаровске, Ульяновске, Якутске, Иркутске, Оренбурге, Белгороде, Воронеже и других городах России. В 2002 году он был удостоен звания «Заслуженный врач Республики Саха (Якутия)».

Я.Г. Мойсюк – автор более 250 научных работ, опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях. Среди них – 9 глав в руководствах: «Трансплантология» (1995, 2006), «Нефрология» (2000), «Трансплантация печени» (2007). Он является автором монографии «Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа», научным редактором переведенного с английского языка «Руководства по трансплантации почки» (2004). Ян Геннадьевич регулярно выступает с докладами на симпозиумах, конференциях, съездах как в России, так и за рубежом. Практическую и научно-исследовательскую деятельность Я.Г. Мойсюк успешно сочетает с педагогической работой: он – профессор кафедры «Трансплантология и искусственные органы», которую возглавлял академик В.И. Шумаков, в Московском государственном медико-стоматологическом университете.

Я.Г. Мойсюк является членом Европейского общества трансплантации органов, Международного общества трансплантации печени, Межрегионального общественного объединения «Научное общество трансплантологов», штатным консультантом Медицинского центра при Управлении делами Президента РФ, членом редколлегий журналов «Трансплантология» и «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

Редакция журнала «Трансплантология» поздравляет Яна Геннадьевича с юбилеем и желает ему новых творческих успехов, положительных эмоций и истинного благополучия!

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 и список литературы, обязательно!

Представление статьи с переводом на английский язык названия статьи, Ф.И.О. авторов, наименования учреждения, резюме, ключевых слов, выводов и *литературных источников обязательно*! Просим авторов при возможности присылать полный текст статей на русском и английском языках для представления их в журнале в двуязычном варианте (что важно для индекса цитирования).

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. должны включать 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.), содержащий ключевые слова (не более 10), разделы: «Введение», «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» и «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;

– Ф.И.О. 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 под текстом статьи.

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

Текст набирается шрифтом Times New Roman, кегль 12, 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*.

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

Таблицы должны иметь свой порядковый номер в соответствии с расположением 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 и соблюдением условий:

– 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.

Список использованной литературы необходимо оформлять по ГОСТу 7.1-2004 «Библиографическая запись. Библиографическое описание».

Информация в библиографических ссылках должна включать следующее:

Статьи: фамилия, инициалы авторов; 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).

Примеры оформления литературных источников:

На русском языке:

Хубутия, М.Ш. Нарушение метаболизма глюкозы после трансплантации органов / М.Ш. Хубутия, О.Н. Ржевская, К.Е. Лазарева // Трансплантология. – 2009. – № 2. – С. 9–15.

Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / Под ред. М.Ш. Хубутия. – М.: АирАрт, 2011. – 420 с.

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.

Динамика атеросклеротических изменений в сонных артериях после каротидной эндартерэктомии по данным ультразвукового исследования / В.В. Ахметов, О.А. Алексеечкина, А.В. Макаревич [и др.] // Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение: Материалы Рос. науч.-практ. конф., г. Пятигорск, 20–21 мая, 2010 г. – М.: Реал Тайм, 2010. – С. 116–117.

В латинице:

Khubutiya M.Sh., O.N. Rzhevskaya, K.E. Lazareva. Narushenie metabolizma glyukozy posle transplantatsii organov [Abnormal glucose metabolism after organ transplantation]. *Transplantologiya*. 2009; 2: 9–15. (In Russian).

Khubutiya M.Sh., ed. *Transplantatsiya organov i tkaney v mnogoprofil'nom nauchnom tsentre* [Transplantation of organs and tissues in a multidisciplinary research center]. Moscow: AirArt Publ., 2011. 420 p. (In Russian).

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

Akhmetov V.V., Alekseechkina O.A., Makarevich A.V., et al. Dinamika ateroskleroticheskikh izmeneniy v sonnykh arteriyakh posle karotidnoy endarterektomii po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya [Dynamics of atherosclerotic changes in the carotid arteries after carotid endarterectomy by ultrasound]. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, profilaktika, lechenie: materialy Ros. nauch.-prakt. konf*. [Cerebral circulatory disorders: diagnosis, prevention, treatment: Materials of the Russian scientific and practical conference]. Pyatigorsk, May 20–21, 2010. Moscow: Real Taym Publ., 2010. 116–117. (In Russian).

Статьи, присланные в журнал, рецензируются.
Статьи принимаются к печати бесплатно.

Статьи следует направлять по электронному адресу: transplantolog.org@mail.ru

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

Представленная в статьях точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Уважаемые коллеги!

Если Вы хотите стать нашим постоянным подписчиком, предлагаем Вам сделать это через каталог ОАО Агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы» (индекс 70014). Стоимость одного номера составляет 400 р. Также Вы можете обратиться напрямую в редакцию журнала по адресу:

129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 1, к. 1026,

E-mail: transplantolog.org@mail.ru, тел. +7 (495) 621–01–83.

Если же, помимо получения всех номеров журнала, Вы желаете принимать активное участие в работе Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», насыщенная деятельность которой широко отражается в нашем издании (анонсы и отчеты о мероприятиях, проводимых под эгидой общества, информация о его новых проектах и планах), предлагаем Вам стать ее членом.

Для этого Вам необходимо заполнить заявление на имя председателя регионального подразделения общества (в документе необходимо указать полную контактную информацию о себе, в том числе адрес для почтовых отправлений) и внести ежегодный членский взнос в соответствии с приведенными ниже реквизитами.

Подробную информацию о МОО «Общество трансплантологов» и контакты региональных отделений Вы можете найти на сайте нашего общества www.transplantolog.org, а также получить ее по электронной почте transplantolog.org@mail.ru или телефону +7 (495) 625–77–97.

Платеж	**Получатель:** МОО “Общество трансплантологов” **КПП:** 770201001 **ИНН:** 7702371016 **Код ОКТМО:** 45379000--- **Р/сч.:** 40703810000002998001 **в:** ООО КБ “НЭКЛИС-БАНК” **БИК:** 044583679 **К/сч.:** 30101810700000000679 **Код бюджетной классификации (КБК):** _____ **Платеж:** Членский взнос за 2015 год. **Плательщик:** _____ **Адрес плательщика:** _____ **ИНН плательщика:** _____ **№ л/сч. плательщика:** _____ **Сумма:** 1000 руб. 00 коп. **Сумма оплаты услуг банка:** _____ руб. __ коп. **Подпись:** _____ **Дата:** “___” _____ 2015 г.

Квитанция	**Получатель:** МОО “Общество трансплантологов” **КПП:** 770201001 **ИНН:** 7702371016 **Код ОКТМО:** 45379000--- **Р/сч.:** 40703810100005028001 **в:** ООО КБ “НЭКЛИС-БАНК” **БИК:** 044583679 **К/сч.:** 30101810700000000679 **Код бюджетной классификации (КБК):** _____ **Платеж:** Членский взнос за 2015 год. **Плательщик:** _____ **Адрес плательщика:** _____ **ИНН плательщика:** _____ **№ л/сч. плательщика:** _____ **Сумма:** 1000 руб. 00 коп. **Сумма оплаты услуг банка:** _____ руб. __ коп. **Подпись:** _____ **Дата:** “___” _____ 2015 г.

Президенту
МОО «Общество
трансплантологов»
члену-корр. РАН
Хубутия М.Ш.
от
_____
_____
_____

Заявление

Я, _____
(ФИО)
прошу Вас принять меня в члены МОО «Общество трансплантологов»
(подтвердить мое членство в МОО «Общество трансплантологов») с «_____»
«_____» 20____ г.
Обязуюсь соблюдать Устав Межрегиональной общественной организации
«Общество трансплантологов».
«_____» «_____» 20 _____ г.
_____/_____/
Сведения о члене МОО «Общество трансплантологов»:
ФИО: _____
Дата рождения:_____
Место работы:_____
Должность, звание, ученая степень:_____
_____
Контактные данные:
Адрес: _____
Тел.: _____
Факс: _____
E-mail: _____

Научно-практический журнал

Формат 60х90/8. Объем 9,25 п. л. Тираж 1000 экз.

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

АДВАГРАФ® ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

astellas

АДВАГРАФ®
такролимус, капсулы пролонгированного действия

1. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, Dobbels F, Vanrenterghem Y, Kanaan N; on behalf of the ADMIRAD Study Team. Improved Adherence to Tacrolimus Once-Daily Formulation in Renal Recipients: A Randomized Controlled Trial Using Electronic Monitoring. Transplantation. 2013 Jan 27; 95(2): 333–340.
2. Beckebaum S., Iacob S., Sweid D. et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. Transplant International 2011, 24(7): 666–675
3. Wu M.J., Cheng C.Y., Chen C.H. et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from Prograf to Advagraf in stable kidney transplant recipients. Transplantation 2011, 92(6): 648–652

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва
Россия, 109147, г. Москва, ул. Марксистская, 16. Тел. +7 495 737-07-55

РУ ЛСР-006205/09 от 31.07.2009

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания, перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией.

RUS/ADV/05.14/TAM/312

СЕРТИКАН®
эверолимус

УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА, ЗАЩИТА ПАЦИЕНТА

СЕРТИКАН®/CERTICAN®
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

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

ПОКАЗАНИЯ

- Трансплантация почки и сердца

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

- Трансплантация печени

Профилактика отторжения трансплантата у реципиентов печени с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию такролимусом и глюкокортикостероидами.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатами почек и сердца составляет 0,75 мг 2 раза в сутки; следует начать применение препарата как можно скорее после трансплантации.

Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с трансплантатом печени составляет 1,0 мг 2 раза в сутки, терапию начинают примерно через 4 недели после трансплантации.

У пациентов с печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать базальную концентрацию эверолимуса в цельной крови. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (Чайлд-Пью класс А) дозу препарата Сертикан® следует уменьшить приблизительно до 2/3 по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (Чайлд-Пью класс В) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно в 2 раза по сравнению с обычной дозой. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (Чайлд-Пью класс С) доза эверолимуса должна быть уменьшена приблизительно до 1/3 по сравнению с обычной дозой.

Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

У пациентов, прекративших применение циклоспорина через 4.5 месяца после трансплантации почки, отмечалось улучшение почечной функции, а также повышение риска острого отторжения трансплантата в сравнении с пациентами, продолжавшими применение циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимоцитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан®, циклоспорин и глюкокортикостероиды. Повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью контроля уровня липидов в крови. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. В подавляющем большинстве таких случаев пациенты одновременно получали ингибиторы АПФ в качестве сопутствующей терапии. У реципиентов возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии препаратом Сертикан® у реципиентов почки, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Применение препарата Сертикан® у пациентов после трансплантации печени в комбинации со сниженной дозой такролимуса не приводит к ухудшению функции почек по сравнению со стандартной дозой такролимуса. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Лимфоцеле - самое частое нежелательное явление, отмечающееся у реципиентов почки. У пациентов после трансплантации сердца возможно развитие перикардиального и плеврального выпота. У пациентов после трансплантации печени повышена частота развития послеоперационных грыж. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитико-уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромботической микроангиопатии. На фоне применения препарата Сертикан® отмечались случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ), иногда с летальным исходом, В большинстве случаев ИБЛ разрешалась после прекращения терапии препаратом Сертикан® и/или при применении глюкокортикостероидов. На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Сертикан® и в течение 8 недель после окончания терапии. Беременность: Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью. Вспомогательные вещества: Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с препаратами, являющими субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, и обладающими узким терапевтическим индексом. 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 с индукторами изофермента CYP3A4 (например, со Зверобоем продырявленным), противосудорожными средствами (например, карбамазепином), фенобарбиталом, фенитоином, противовирусными средствами, в том числе для лечения ВИЧ-инфекции (например, эфавиренц, невирапин), эритромицином, верапамилом, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, противогрибковые средства – флуконазол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов – никардипин, дилтиазем, ингибиторами протеаз – нелфинавир, индинавир, ампренавир), октреотидом и мидазоламом. Следует избегать использования живых вакцин, употребления грейпфрутового сока и грейпфрута.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Очень часто (>10%) отмечаются: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, анемия/ эритропения, лейкопения, тромбоцитопения, гиперлипидемия (холестерин и триглицериды), впервые выявленный СД, гипокалиемия, бессонница, тревожность, головная боль, венозная тромбоэмболия, повышение АД, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, перикардиальный и плевральный выпот, периферические отеки, замедление репаративных процессов, повышение температуры тела.

Часто (1–10%): злокачественные и неуточненные новообразования, новообразования кожи, раневые инфекции, сепсис, панцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тахикардия, носовое кровотечение, лимфоцеле, тромбоз трансплантата почки, стоматит/ изъязвление во рту, боль в ротоглотке, миалгия, ангионевротический отек, акне, артралгия, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция, некроз почечных канальцев, послеоперационная грыжа, нарушения показателей функции печени.

Нечасто (0,1–1%) наблюдались: лимфома, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит (неинфекционный), желтуха.

Редко (0.01–0.1%): альвеолярный протеиноз, эритродермия, лейкоцитокластический васкулит.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1,0 мг: 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг: 10 таблеток в блистер ПА/Алюм./ПВХ. По 5, 6, 10 и 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА

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

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

350266/CER/A4/0215/13600

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

ООО «Новартис Фарма» 125315, Москва, Ленинградский проспект, д.72, корпус 3, тел (495) 9671270 www.novartis.ru